

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

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 3 B

*Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems
infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV)
bei Erwachsenen*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	21
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	29
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	33
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	33
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	40
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	42
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	55
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	76
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	78
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	79
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	86
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über die zugelassenen Wirkstoffe im Anwendungsgebiet.....	10
Tabelle 3-2: Studienarme der Ranibizumab- bzw. Dexamethason-Zulassungsstudien	16
Tabelle 3-3: Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in der Phase III-Studie GENEVA von Dexamethason (17, 18) und der Phase III-Studie CRUISE von Ranibizumab (19, 20).....	17
Tabelle 3-4: Therapieinduzierte okuläre Nebenwirkungen während der Studiendauer (Auszug aus Tabelle 1 [Seite 820] in (4))	19
Tabelle 3-5: Definition der Suchbegriffe für strukturierte Recherchen	21
Tabelle 3-6: Ergebnisse der Recherche zu Kriterium 1	22
Tabelle 3-7: Ergebnisse der Recherche zu Kriterium 3.....	26
Tabelle 3-8: Risikofaktoren für retinale Zentralvenenverschlüsse (22)	36
Tabelle 3-9: Klassifikation von retinalen Venenverschlüssen	38
Tabelle 3-10: Geschätzte weltweite Prävalenz des retinalen Venenverschlusses aufgeteilt nach Zentralvenen- und Venenastverschluss (51).....	43
Tabelle 3-11: Prävalenzrate des retinalen Zentralvenenverschlusses nach Geschlecht (51) ...	43
Tabelle 3-12: 5-Jahres-Inzidenzrate retinaler Zentralvenenverschlüsse (ZVV) (50).....	46
Tabelle 3-13: 5- und 10-Jahres-Inzidenzrate retinaler Venenverschlüsse (ZVVs und VAVs) in Prozent (54)	47
Tabelle 3-14: Risiko für die Entwicklung eines weiteren retinalen Venenverschlusses (6) ...	49
Tabelle 3-15: Gegenüberstellung der Prävalenzraten aus Rogers et al. (2010) je nach Einschluss von 11 oder 15 Studien	50
Tabelle 3-16: Maximale Prävalenz des Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenen-verschlusses in Deutschland im Jahr 2013 nach Altersgruppen	51
Tabelle 3-17: Geschätzte 5- und 1-Jahres-Inzidenz des Makulaödems infolge eines ZVV in Deutschland im Jahr 2013	52
Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	54
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70
Tabelle 3-26: 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)	71
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72
Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Ergebnisse der Phase III-Studien zu Ranibizumab und Dexamethason (ZVV-Patienten) (eigene Abbildung)	18
Abbildung 2: Waagrechter schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel (1)	34
Abbildung 3: Querschnitt des Auges mit Darstellung der Venen (26)	37
Abbildung 4: Prävalenzraten des retinalen Venenverschlusses (ZVV und VAV) nach Altersgruppen (nach 52)	44
Abbildung 5: Verteilung der Patienten mit Venenastverschluss (VAV) bzw. Zentralvenenverschluss (ZVV) auf die Altersgruppen (nach 52)	44
Abbildung 6: Rohdaten der Prävalenzraten des Zentralvenenverschlusses der Netzhaut nach Alter und Geschlecht (nach 51)	45
Abbildung 7: 15-Jahres-Inzidenzrate retinaler Venenast- und Zentralvenenverschlüsse (53)	47
Abbildung 8: 10-Jahres-Inzidenz retinaler Venenverschlüsse nach Altersgruppen (54)	48
Abbildung 9: Alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenzrate von Zentralvenenverschlüssen nach Ethnizität (51)	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
APC	Aktiviertes Protein C
AWMF-IMWi	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
CMA	Canadian Medical Association
COPERNICUS	Controlled Phase III Evaluation of Repeated iNtravitreal administration of VEGF Trap-Eye In Central retinal vein occlusion: Utility and Safety
CRUISE	Central Retinal Vein OcclUsIon Study: Evaluation of Efficacy and Safety
CRVO	Central Retinal Vein Occlusion, retinaler Zentralvenenverschluss
CVOS	Central Vein Occlusion Study
DDD	Defined Daily Dose, definierte Tagesdosis
DE	Dosiseinheit
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
EURETINA	European Society of Retina Specialists
GALILEO	General Assessment Limiting InfiLtration of Exudates in central retinal vein Occlusion with VEGF Trap-Eye
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GES	Geschlecht
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
IOP	Intraocular Pressure, Augeninnendruck

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
IVT	Intravitreal
Mio.	Millionen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OCT	Optical Coherence Tomography, optische Kohärenztomographie
PIGF	Placental Growth Factor, Plazenta-Wachstumsfaktor
RG	Retinologische Gesellschaft
RVV	Retinaler Venenverschluss
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
STAG	Stichtag
Tsd.	Tausend
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAV	(Retinaler) Venenastverschluss
VEGF(R)	Vascular Endothelial Growth Factor (-Receptor), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (-Rezeptor)
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor A, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A
VMT	Vitreomakuläre Traktion
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVV	(Retinaler) 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. 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 das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept (Eylea[®]) wird im hier relevanten Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV)“ das Arzneimittel Ranibizumab (Lucentis[®]) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) benannt.

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).

Es hat kein Beratungsgespräch stattgefunden.

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.

Die Auswahl und Benennung von Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgte anhand der Bestimmungen und Kriterien, die der G-BA in Kapitel 5 seiner Verfahrensordnung vorgibt. Ranibizumab ist die derzeit wirksamste und sicherste Therapie des Makulaödems infolge eines ZVV und gilt daher als die einzige empfohlene First-Line-Therapie.

Kriterium 1

„Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“

Das hier relevante Anwendungsgebiet von Aflibercept ist die Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV. In Deutschland sind derzeit zwei Arzneimittel für dieses Anwendungsgebiet zugelassen. Dabei handelt es sich um die Wirkstoffe Ranibizumab (Lucentis®) und Dexamethason (Ozurdex®)¹ (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Übersicht über die zugelassenen Wirkstoffe im Anwendungsgebiet

Präparat	Wirkstoff	Relevantes Anwendungsgebiet
Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung	Ranibizumab	Lucentis® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss) (1)
Ozurdex® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator	Dexamethason	Ozurdex® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) (2)

Fazit: Das Kriterium 1 wird von zwei Wirkstoffen erfüllt: Ranibizumab und Dexamethason².

¹ Zum Vorgehen bei der Identifikation der zugelassenen Wirkstoffe siehe Abschnitt 3.1.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung).

² Wenn im Rahmen dieses Nutzendossiers von Dexamethason die Rede ist, so ist damit immer Dexamethason in Form eines intravitrealen Implantats (Ozurdex®) gemeint.

Kriterium 2

„Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.“

In den gemeinsamen Stellungnahmen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) werden neben medikamentösen Therapieoptionen weitere Behandlungsmöglichkeiten beschrieben und hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit diskutiert (3, 4). Nach Einschätzung dieser Fachexperten haben diese Therapieoptionen aber in der zeitgemäßen Behandlung des Makulaödems bei ZVV seit Einführung medikamentöser Behandlungsverfahren keine Bedeutung mehr.

Fazit: Das Kriterium 2 ist hier nicht relevant, da keine nichtmedikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Kriterium 3

„Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.“

Der G-BA hat im relevanten Anwendungsgebiet bislang keine Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentösen Behandlungen bewertet.³ Der patientenrelevante Nutzen wurde somit bei keiner der möglichen Vergleichstherapien festgestellt.

Fazit: Das Kriterium 3 wird von keiner Arzneimittelanwendung und von keiner nichtmedikamentösen Behandlung erfüllt und ist daher hier nicht relevant.

Kriterium 4

„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ (5)

Ergebnisse der Leitlinienrecherche und -auswertung

Die wichtigste und in diesem Zusammenhang verlässlichste Quelle für den „allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ in einem Fachgebiet sind die Leitlinien der jeweils relevanten Fachgesellschaften bzw. der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.“ (AMWF). Als Goldstandard für die Implementierung von wissenschaftlichen Erkenntnissen in der Patientenversorgung gelten „systematisch entwickelte medizinische Leitlinien von bester Qualität, das heißt evidenzbasierte Leitlinien“ (6). Leitlinien⁴ haben im Gegensatz zu Übersichtsarbeiten primär

³ Zum Vorgehen bei der Recherche siehe Abschnitt 3.1.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung).

⁴ Die AMWF unterscheidet dabei folgende Formen der Leitlinien: S1: Handlungsempfehlung von Experten (selektierte Entwicklergruppe, keine systematische Evidenzbasierung, keine strukturierte Konsensfindung); S2k: Konsensbasierte Leitlinien (repräsentative Entwicklergruppe, keine systematische Evidenzbasierung, strukturierte Konsensfindung); S2e: Evidenzbasierte Leitlinien (selektierte Entwicklergruppe, systematische

die Zielsetzung, explizit ausformulierte und konkrete Entscheidungshilfen bereitzustellen. Sie sind bei der Entscheidungsfindung über die beste gesundheitliche Betreuung behilflich, im Gegensatz zu Richtlinien aber nicht verbindlich (7).

In Deutschland existieren bislang keine offiziellen medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien für die Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV, und ausländische Leitlinien (z. B. aus Großbritannien (8)) nennen lediglich die verfügbaren therapeutischen Optionen, ohne diesbezüglich Empfehlungen auszusprechen.

Für Deutschland liegen allerdings Empfehlungen bzw. Konsensdokumente in Form gemeinsamer Stellungnahmen der DOG, RG und BVA vor, welche „Therapeutische Strategien“ zur Behandlung des Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses detailliert darstellen (3, 4). Diese Stellungnahmen haben damit bis zum Vorliegen evidenzbasierter Leitlinien einen „Leitliniencharakter“ und stellen derzeit die beste Quelle für den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Therapie des Makulaödems infolge eines ZVV dar.

Laut diesen Stellungnahmen können bei einem Venenverschluss der Netzhaut – neben medikamentösen Therapien, die ab dem folgenden Abschnitt diskutiert werden – theoretisch auch Laserverfahren, chirurgische Verfahren oder rheologische Behandlungen zum Einsatz kommen (z. B. GRID-Laserkoagulation, laserinduzierte chorioretinale Anastomose, arteriovenöse Dissektion, radiäre Optikoneurotomie, retinale endovasale Fibrinolyse oder isovolämische Hämodilution). Gemeinsam ist aber allen diesen Verfahren, dass sie sich im Behandlungsalltag des Makulaödems infolge eines ZVV wegen nicht vorhandener oder nicht nachgewiesener Wirksamkeit und/oder hohen Komplikationsraten nicht durchsetzen konnten. Von den Fachgesellschaften wurde seit der Publikation der CVOS (*Central Vein Occlusion Study*)-Studie zur Laserkoagulation im Jahr 1995 (9) daher lediglich die Strategie des beobachtenden Abwartens („*watchful waiting*“) empfohlen (10). Dies hat sich erst seit der Verfügbarkeit intravitrealer medikamentöser Behandlungsverfahren geändert (3, 4), sodass derzeit – wie bereits in Kriterium 2 erwähnt – als zweckmäßige Vergleichstherapie keine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt (3, 11).

In der gemeinsamen Stellungnahme der Fachgesellschaften aus dem Jahr 2010 wird angegeben, dass die intravitreale Injektion von VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)-Inhibitoren derzeit die *First Line*-Therapie des Makulaödems infolge eines ZVV darstellt (3). So heißt es wörtlich: „Bezüglich der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen sind die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab den Kortisonpräparaten⁵ überlegen.“ (3) Da es

Evidenzbasierung, keine strukturierte Konsensfindung); S3: Evidenz- und konsensbasierte Leitlinien (repräsentative Entwicklergruppe, systematische Evidenzbasierung, strukturierte Konsensfindung), Quelle: Kopp I, Encke A, Lorenz W, 2002;45:223–33 BGG. Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin. Das Leitlinienprogramm der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2002;45:223-33

⁵ Mit Kortisonpräparaten sind hier vor allem Dexamethason (Ozurdex[®]) und Triamcinolon (Volon A[®]) gemeint.

sich bei Bevacizumab um einen nicht für diese Indikation zugelassenen Wirkstoff handelt, wird damit einzig Ranibizumab als zugelassene *First Line*-Therapie empfohlen.

In der aktuellsten Stellungnahme aus dem Jahr 2012, die eine Ergänzung bzw. Aktualisierung der Stellungnahme aus dem Jahr 2010 darstellt, heißt es einleitend: „Die Empfehlung zur Behandlung des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss durch eine intravitreale Medikamenteninjektion hat sich seit der letzten Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaft bezüglich der Einschätzung der Wirksamkeit der verschiedenen Substanzen nicht grundsätzlich verändert.“ (4) Die Studienlage, auf der die aktuelle Stellungnahme der Fachgesellschaften (4) basiert, entspricht der von 2010 (3). Die VEGF-Inhibitoren werden damit weiterhin als erste Behandlungsoption genannt und es ist ein deutliches Bekenntnis zur Anti-VEGF-Therapie als Mittel der ersten Wahl in der Aktualisierung aus dem Jahr 2012 enthalten (4): So heißt es „Generell hat sich als *initiale Therapie* eine Serie von drei Injektionen der VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab in jeweils monatlichen Abständen bewährt. *Alternativ* kann eine zunächst einmalige Implantation von Dexamethason oder die Injektion von Triamcinolon erfolgen.“

Auch im Detail finden sich zahlreiche kritische Bewertungen der Behandlung mit Kortikosteroiden, die eine Einordnung der Kortikosteroide als *Second Line*-Therapie hinter den VEGF-Inhibitoren deutlich zeigen: „Die ZVV-Patienten hatten nach Implantation von Dexamethason einen Visusgewinn von 10 Buchstaben, der nach 6 Monaten aber nicht mehr nachweisbar war.“ und „Nach einem Visusmaximum nach ca. 60 Tagen, fiel die Sehschärfe innerhalb der folgenden 4 Monate wieder kontinuierlich ab.“ sowie „[Trotz der fehlenden exakten Angabe der Zahl von Patienten, bei denen aufgrund der Druckproblematik auf eine Re-Injektion verzichtet worden war⁶] ...liegt die Vermutung nahe, dass es sich dabei [gemeint sind Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen keine Re-Injektion erhalten oder die ersten 6 Monate der Therapie nicht abgeschlossen hatten⁶] um Patienten mit Druckentgleisungen handelt. Das bedeutet, dass bei jedem 4. Patienten ohne Re-Injektion eine Druckentgleisung für die Therapieentscheidung verantwortlich war.“ (4).

So werden die Anti-VEGF-Wirkstoffe in der aktuellen Stellungnahme weiterhin als Mittel der ersten Wahl bevorzugt. Nicht nur werden diese in der Zusammenfassung als erstes genannt, sondern in den ausführlichen Empfehlungen erfolgt die Nennung der Behandlungsoptionen in deutlicher Reihenfolge:

1. Ranibizumab (Lucentis[®]) – *On-label*-VEGF-Inhibitor
2. Bevacizumab (Avastin[®]) – *Off-label*-VEGF-Inhibitor
3. Aflibercept (Eylea[®]) – *Off-label*-VEGF-Inhibitor⁷
4. Dexamethason-Implantat (Ozurdex[®]) – *On-label*-Kortikosteroid
5. Triamcinolon (Volon[®]A) – *Off-label*-Kortikosteroid

⁶ Anmerkung der Verfasser

⁷ Zum Zeitpunkt der Erstellung der Stellungnahme war Aflibercept noch nicht in dieser Indikation zugelassen.

Bemerkenswerterweise wurde hier also der neue – bis dato nur „*off-label*“ bzw. im Rahmen von Studien einsetzbare – VEGF-Inhibitor Aflibercept, für den zum Zeitpunkt der Erstellung der Stellungnahme entsprechend nur begrenzte klinische Erfahrungen in der Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV vorlagen, bereits vor dessen Zulassung vor dem wesentlich gründlicher untersuchten Dexamethason-Implantat genannt.

Die Gründe für die klare Präferenz der VEGF-Inhibitoren sind sowohl im größeren Wirkungswie auch im geringeren Nebenwirkungsspektrum der beiden zur Verfügung stehenden Wirkstoffgruppen zu sehen. Entscheidend ist aber vor allem die Tatsache, dass die in den Zulassungsstudien dokumentierte Wirkdauer des Dexamethason-Implantats mit einer maximalen Wirkung („*Peak Efficacy*“) nach 2 Monaten und anschließendem kontinuierlichen Abfall der Sehschärfe auf den Ausgangswert *nicht* mit dem in der Fachinformation empfohlenen (und den Stellungnahmen zugrunde liegenden) Dosierungsintervall von sechs Monaten in Einklang zu bringen ist. Nach der aktuellen Evidenzlage und der Ansicht der Autoren der aktuellen Stellungnahme würde bei Verkürzung der Applikationsintervalle zwischen zwei Dexamethason-Implantationen die Rate an Nebenwirkungen weiter ansteigen, weshalb bezüglich einer wiederholten Injektion innerhalb von weniger als 6 Monaten zur Zurückhaltung geraten wird. Außerdem bleibt noch zu klären, wie häufig eine Injektion mittels einer 22g-Kanüle über die *Pars plana* überhaupt praktikabel ist, ohne dass dies langfristig spezifische unerwünschte Wirkungen hat.

Die Einführung des Dexamethason-Implantats hatte zum Ziel, das ungünstige Nutzen-Risiko-Profil der kurz wirkenden Steroidtherapie mit Triamcinolon-Injektionen zu verbessern (12). Gelöst ist das therapeutische Dilemma der Steroidtherapie dadurch aber nicht, da die Wirkungsdauer des Dexamethason-Implantats dem – offensichtlich überwiegend im Hinblick auf die Kontrolle unerwünschter Effekte festgelegten – Applikationsintervall von 6 Monaten in keiner Weise entspricht. Dies verschafft sich unter anderem darin Ausdruck, dass in den DOG-Stellungnahmen empfohlen wird, ab 3 bis 4 Monaten nach der Injektion/Implantation monatliche postoperative Kontrollen zur Erkennung einer erneuten Behandlungsnotwendigkeit vorzunehmen (3, 4). Eine weitere Implantation kann aber laut Fachinformation erst nach 6 Monaten erfolgen.

Ein Dexamethason-Implantat stellt der ersten Stellungnahme von 2010 zufolge nur dann eine Behandlungsalternative dar, wenn die VEGF-Inhibitoren nicht ansprechen oder sich ein chronisch-rezidivierender Verlauf entwickelt (3). Diese Platzierung wird auch von publizierten bzw. derzeit laufenden Studien untermauert (z. B. 13, 14), in denen Dexamethason als Behandlungsmöglichkeit nach gescheitertem Therapieversuch eines Makulaödems infolge eines ZVV mit Ranibizumab bzw. Bevacizumab („*Rescue-Therapie*“) untersucht wird.

Als Nebenwirkungen und somit schwerwiegende Nachteile der intravitrealen Steroidtherapie sind laut der Stellungnahme der DOG, RG und BVA vor allem die Kataraktentwicklung und die Steigerung des Augeninnendrucks zu nennen (4). Der Einsatz von intravitrealen Steroiden sollte darüber hinaus in folgenden Situationen nur sehr zurückhaltend in Erwägung gezogen werden: junge Patienten, Aphakie, Pseudophakie mit Vorderkammerlinse, eingenähte

Hinterkammerlinse, bekannte Steroidresponse, fortgeschrittenes Glaukom und klare Linse (4). In der Fachinformation sind als Gegenanzeigen zur Therapie mit Lucentis neben Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder Bestandteile des Arzneimittels selbst lediglich okuläre oder periokuläre Infektionen sowie schwere intraokulare Entzündungen genannt (1). Bei Dexamethason hingegen bestehen laut Fachinformation neben Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder Bestandteile des Arzneimittels selbst noch folgende Kontraindikationen: okuläre oder periokuläre Infektion einschließlich der meisten Viruserkrankungen der Hornhaut und Konjunktiva, Glaukom, welches mit Arzneimitteln allein nicht adäquat behandelt werden kann, aphake Augen mit Ruptur der posterioren Linsenkapsel sowie Augen mit Vorderkammer-Intraokularlinse und Ruptur der posterioren Linsenkapsel (2).

Auch in aktuellen Reviews wird eine klare und gut begründete Präferenz für das Anti-VEGF-Wirkprinzip beim Makulaödem infolge eines ZVV zum Ausdruck gebracht und den Steroidimplantaten eine eher sekundäre Rolle beim Nichtansprechen auf diese Behandlung zugewiesen (15, 16). Diese Präferenz und die daraus resultierende Empfehlung der VEGF-Inhibitoren als *First Line*-Therapie des Makulaödems infolge eines ZVV – sowie die daraus zwingend resultierende Wahl von Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept – ergibt sich gleichermaßen aus der vorliegenden Evidenz zur Wirksamkeit und zu den unerwünschten Wirkungen dieser zur Verfügung stehenden Medikamente.

Insgesamt geht aus den nationalen und internationalen Empfehlungen und Konsensdokumenten deutlich hervor, dass die VEGF-Inhibitoren als Wirkstoffklasse heute den therapeutischen Goldstandard in der *First Line*-Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV darstellen (15). Dexamethason kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept gemäß Kriterium 4 nicht in Frage. Diese Einschätzung stützt sich auf umfangreiche vorliegende Daten sowohl zur Wirksamkeit als auch zur Sicherheit von Ranibizumab und Dexamethason.

Kernergebnisse der klinischen Studien mit Ranibizumab bzw. Dexamethason bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV

Die derzeit beste verfügbare Evidenz zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden derzeit für die Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV zugelassenen Arzneimittel ergibt sich aus den jeweiligen Phase III-Studien, deren Kernergebnisse im Folgenden übersichtsartig präsentiert werden.

BAYER beschränkt sich bzgl. patientenrelevanter Endpunkte bewusst auf die Entwicklung der Sehschärfe und die Darstellung der unerwünschten Ereignisse, da diese in den Konsensempfehlungen und Expertenmeinungen die entscheidende Rolle spielen. Therapieinduzierte Änderungen der zentralen Retinadicke sind zwar als Endpunkt *per se* nicht ohne Bedeutung, spielen aber für die Diskussion der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Rolle, da eine Reduzierung der zentralen Retinadicke ohne assoziierte Visusverbesserung keinen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Die Bewertung der zur Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV zur Verfügung stehenden Wirkstoffe Ranibizumab und Dexamethason basiert im Wesentlichen auf den Phase III-Zulassungsstudien GENEVA (17, 18) bzw. CRUISE (19, 20). Diese Studien umfassten in den ersten 6 Monaten jeweils 3 Studienarme (Sham⁸ und zwei verschiedene Verum-Dosierungen); ab dem 6. Monat wurden die Studien Open-Label weitergeführt, wobei in GENEVA alle Patienten in dieser Phase die höhere Dosierung erhielten (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Studienarme der Ranibizumab- bzw. Dexamethason-Zulassungsstudien

Name der Studie	Bezeichnung des Studienarms	Dosierung in den Studienarmen	
		1.-6. Monat	7.-12. Monat
CRUISE (19, 20)	Sham/0,5mg	Sham	Ranibizumab 0,5mg
	0,3mg	Ranibizumab 0,3mg	Ranibizumab 0,3mg
	0,5mg	Ranibizumab 0,5mg	Ranibizumab 0,5mg
GENEVA (17, 18)	Sham/0,7mg	Sham	Dexamethason 0,7mg
	0,35mg/0,7mg	Dexamethason 0,35mg	Dexamethason 0,7mg
	0,7mg/0,7mg	Dexamethason 0,7mg	Dexamethason 0,7mg

Die Gegenüberstellung der Phase III-Studien von Ranibizumab und Dexamethason zeigt bezüglich der Sehschärfe einen deutlichen und patientenrelevanten Vorteil von Ranibizumab: Nach den ersten 6 Monaten der CRUISE-Studie (19) – der Zulassungsstudie von Ranibizumab, in der Ranibizumab mit Sham (Scheininjektion) verglichen wurde – hatten die Patienten im Ranibizumab-Behandlungsarm durchschnittlich 14,9 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangsvisus gewonnen (primärer Endpunkt, siehe Endpunktbeschreibung in Modul 4), und dieser Wert blieb im weiteren Verlauf fast vollständig stabil, sodass der letzte Wert nach 12 Monaten bei 13,9 gewonnenen Buchstaben lag (20). Demgegenüber wurde in der GENEVA-Studie – der Zulassungsstudie von Dexamethason, in der Dexamethason mit Sham (Scheininjektion) verglichen wurde – bei der Subgruppe der Patienten mit ZVV eine maximale Zunahme von lediglich 8,6 Buchstaben (nach 60 Tagen) erzielt, die nach 6 Monaten (d. h. zum Zeitpunkt der Wiederholungsbehandlung) komplett wieder aufgehoben war; im zweiten Halbjahr der Beobachtung wiederholte sich dieses Bild (17, 18) (siehe auch Abbildung 1). Es ist an dieser Stelle zu betonen, dass eine weitere Dexamethason-Implantation erst nach 6 Monaten möglich war bzw. laut gültiger Fachinformation möglich ist und die Wirksamkeit eigentlich schon nach Monat 2 kontinuierlich abgenommen und nach 6 Monaten auf den Ausgangswert zurückgekehrt war.

Auch der Anteil an Patienten mit einer deutlichen Visusverbesserung (Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben) war in der CRUISE-Studie mit Ranibizumab deutlich höher als in der GENEVA-Studie mit Dexamethason, und zwar besonders gegen Ende der 6-monatigen Applikationsintervalle von Dexamethason (siehe Tabelle 3-3). Bereits die „Peak Efficacy“ von Dexamethason war mit 29% deutlich geringer als diejenige von Ranibizumab,

⁸ Unter „Sham“ versteht man eine Scheininjektion.

und besonders zum Zeitpunkt der Endpunkterhebung (d. h. nach 6 bzw. 12 Monaten) bestand ein sehr erheblicher Unterschied in der Häufigkeit der deutlichen Visusverbesserungen (um etwa den Faktor 2,6) zugunsten von Ranibizumab (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in der Phase III-Studie GENEVA von Dexamethason (17, 18) und der Phase III-Studie CRUISE von Ranibizumab (19, 20)

Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach...	Dexamethason 0,7mg	Ranibizumab 0,5mg
...30 Tagen	21%	keine Angabe
...60 Tagen	29%	keine Angabe
...90 Tagen	18%	keine Angabe
...180 Tagen	18%	47%
...360 Tagen	keine Angabe	51%

Selbst wenn man eine identische maximale Wirkung („*Peak Efficacy*“) unterstellen würde, ist durch den zeitlichen Verlauf der Wirkung der langfristige Effekt von Dexamethason deutlich weniger ausgeprägt als der von Ranibizumab. Diese Darstellung ist nicht als metaanalytische quantitative Aussage misszuverstehen, da eine solche den genauen Vergleich der Studienpopulationen und die Veränderungen gegenüber dem Studienarm mit Scheinbehandlung berücksichtigen müsste; die qualitative Gegenüberstellung der Visusentwicklung in der 1-Jahres-Beobachtung der GENEVA- und CRUISE-Studien (Abbildung 1) zeigt dennoch eindrucksvoll, dass unter Ranibizumab im Vergleich mit Dexamethason ein substanzieller und vor allem langanhaltender Visusvorteil erzielt wird.

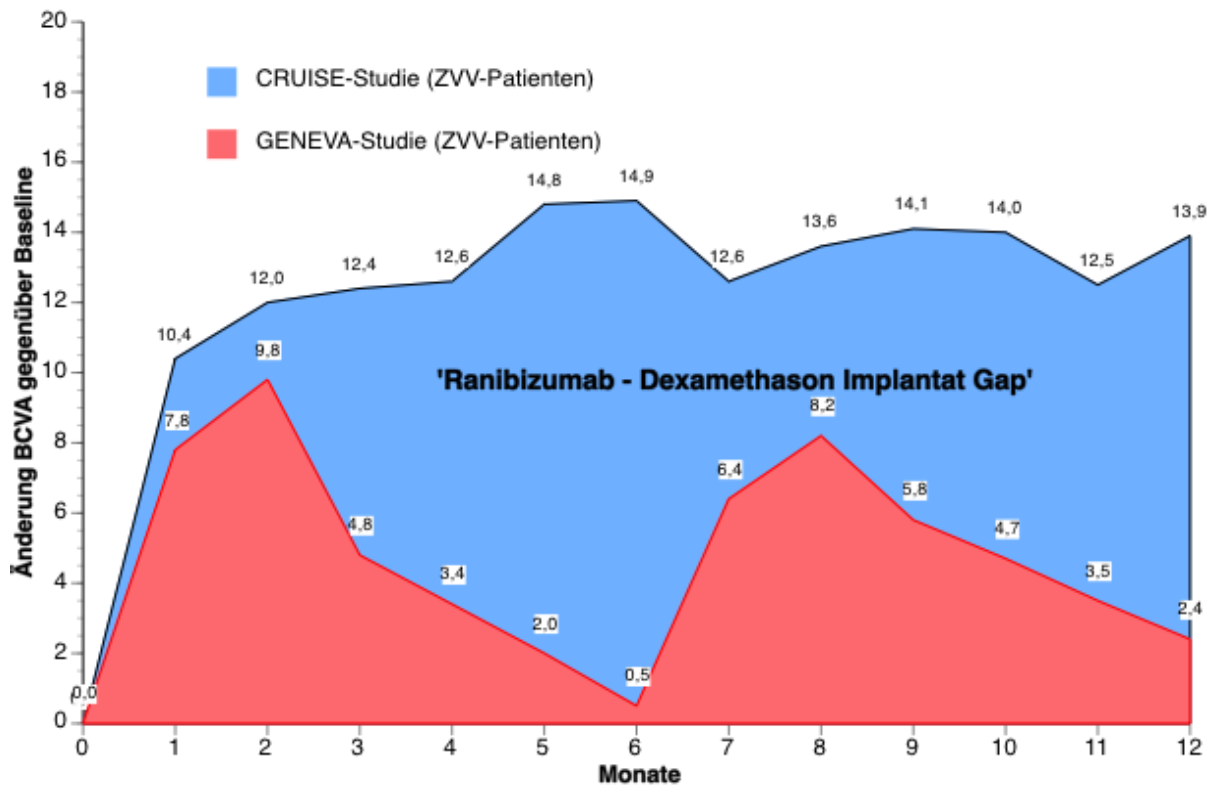


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Ergebnisse der Phase III-Studien zu Ranibizumab und Dexamethason (ZVV-Patienten) (eigene Abbildung⁹)

Deutlich untermauert wird diese Einschätzung von Messungen der Wirkstoffkonzentration (21); wie Abbildung 2 (Modul 2, Seite 12) zeigt, nimmt diese praktisch einen identischen Verlauf mit einem Konzentrationsmaximum nach 60 Tagen und einen Abfall um mehrere Zehnerpotenzen bis zum nach der Fachinformation vorgesehenen Zeitpunkt der Re-Applikation. Die Abnahme der klinischen Wirksamkeit erfolgt also direkt proportional zu der Abnahme der Dexamethason-Konzentration im Zielgewebe, was Zweifel an der Rationalität der empfohlenen Applikationsintervalle aufkommen lässt.

Eine zeitlich begrenzte Wirkung des Dexamethason-Implantats mit einem erneuten Verlust der Sehschärfe vor Re-Injektion („Rebound“) in Bezug auf die zentrale Retinadicke, insbesondere aber die Sehschärfe, wird in zahlreichen Studien berichtet (17, 18, 22, 23), und das Ansprechen des Rebound auf eine wiederholte Applikation des Depots ist nicht unumstritten. Während in der Zulassungsstudie (GENEVA) bei wiederholter Injektion von

⁹ Die Daten für die Grafik wurden nach Vergrößerung der Abbildungen aus den Publikationen der GENEVA- bzw. CRUISE-Zulassungsstudien (Figure 3, Seite 2458 18. 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 Report. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-60. bzw. Figure 1, Seite 2044 20. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2041-9.) auf DIN A4 durch Ausmessen maßstabsgerecht übernommen.

Dexamethason ein ähnlicher Visusgewinn wie nach der Initialtherapie erzielt wurde (s. u.), war dies in einer kürzlich publizierten Studie von Meyer und Schönfeld (24) nicht der Fall.

Auch bezüglich der unerwünschten Ereignisse waren die Ergebnisse der CRUISE-Studie günstiger als die der GENEVA-Studie. Das einzige unerwünschte Ereignis, das in der CRUISE-Studie im Ranibizumab-Behandlungsarm häufiger auftrat als im Sham- bzw. Sham-Ranibizumab-Behandlungsarm, war eine Katarakt. Diese war im Studienarm mit Sham bis zum 6. Monat überhaupt nicht und in den folgenden 6 Monaten (Sham-Ranibizumab-Behandlungsarm) in zwei Fällen aufgetreten (1-Jahres-Inzidenz 1,8%), während nach 12 Monaten Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab die Inzidenz bei 7,0% (9 Patienten) lag (20). Unter der Behandlung mit Dexamethason traten hingegen unerwünschte Wirkungen in quantitativ und qualitativ höherer Ausprägung auf (18):

- Konjunktivale Blutungen in etwa einem Viertel der Fälle,
- Katarakt in 29,8% des 0,7mg/0,7mg-Studienarms, in 19,8% des 0,35mg/0,7mg-Studienarms und in 10,5% des Sham/0,7mg-Studienarms,
- Erhöhung des Augeninnendrucks (IOP) auf ≥ 25 mmHg in 15-20% der Fälle; das Maximum dieser Nebenwirkung koinzidierte zeitlich exakt mit dem Maximum des Effekts auf den Visus (Daten nicht dargestellt).

Das ungünstigere Nebenwirkungsspektrum von Dexamethason gegenüber Ranibizumab wird auch in der aktuellen Konsensusempfehlung der DOG betont (4) (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Therapieinduzierte okuläre Nebenwirkungen während der Studiendauer (Auszug aus Tabelle 1 [Seite 820] in (4))

Wirkstoff	Studien	Anzahl Injektionen	Katarakt	Erhöhter Augeninnendruck	Endophthalmitis
Ranibizumab 12 Monate n=705	CRUISE, BRAVO (19, 20, 25, 26)	8,4-9,1	4-7% häufig	2-4% häufig	0,2% gelegentlich
Dexamethason 12 Monate n=1131	GENEVA (17, 18)	2	30% sehr häufig	33% sehr häufig	0%

Zudem sind die Ergebnisse der GENEVA-Studie im Hinblick auf die Sicherheit nicht unwidersprochen, und es gibt Hinweise darauf, dass in dieser Studie die Inzidenz des sekundären Glaukoms deutlich unterschätzt wurde (24, 27). Auch in der Literatur finden sich deutliche Hinweise auf relevante unerwünschte Wirkungen von Dexamethason (Ozurdex®). Neben der signifikanten Erhöhung des Augeninnendrucks und Kataraktentwicklung (24, 28-32), die häufig spezifische therapeutische Interventionen (u. a. auch augendrucksenkende Augenoperationen) erfordern, gibt es eine größere Fehleranfälligkeit, z. B. in Bezug auf die intrakapsuläre Applikation (33), mögliche Migration des Implantats (34-37), Ausbildung einer narbigen vitreomakulären Traktion (VMT) (38), ggf. bis hin zum Makulaloch (39) und

relevante Blutungen in etwa 20% der Prozeduren (28). Zudem ist die Applikation des Dexamethasonimplantats der im Vergleich zur Anti-VEGF-Injektion für den Patienten deutlich unangenehmere Eingriff (28).

Auch wenn die Ergebnisse der ersten *Head-to-Head*-Studie zwischen Ranibizumab und Dexamethason „COMRADE-C“ (NCT01396083) noch ausstehen, ist Ranibizumab aufgrund bisheriger Studienergebnisse und praktischer Erfahrungen als die wirksamere und nebenwirkungsärmere Behandlungsoption anerkannt und daher als Therapie der ersten Wahl zu bezeichnen.

Insgesamt lässt sich die beste verfügbare Evidenz derzeit dahingehend zusammenfassen, dass nach den aktuellen medizinischen Erkenntnissen als *First Line*-Therapie des Makulaödems infolge eines ZVV ausschließlich Ranibizumab in Frage kommt und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept in der frühen Nutzenbewertung nicht geeignet ist. Die Gründe sind:

- DOG, RG und BVA empfehlen in ihren Stellungnahmen die Anti-VEGF als *First Line*-Therapie bei Makulaödem infolge eines ZVV aufgrund überlegener Wirksamkeit und besserem Sicherheitsprofil im Vergleich zu Kortisonpräparaten (Zitat aus Stellungnahme 2010 (3): „Bezüglich der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen sind die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab den Kortisonpräparaten überlegen“).
- Dexamethason wird von der DOG, RG und BVA aufgrund des schlechteren Sicherheitsprofils und der nicht mit dem in der Fachinformation vorgesehenen Applikationsintervall kompatiblen Wirkungsdauer nur als *Second Line* bzw. Alternative zur etablierten Anti-VEGF Therapie empfohlen (3, 4).
- Für Dexamethason werden von der DOG, RG und BVA eine Reihe von Subgruppen (junge Patienten, Aphakie, Pseudophakie mit Vorderkammerlinse, eingenähte Hinterkammerlinse, bekannte Steroidresponse, fortgeschrittenes Glaukom, klare Linse) benannt, bei denen die Indikation zum Einsatz von Dexamethason aufgrund der steroidbedingten Sicherheitsprobleme sehr zurückhaltend gestellt werden soll (3, 4).
- Die Empfehlungen der DOG, RG und BVA basieren – wie man den Stellungnahmen entnehmen kann – sowohl auf der Evidenz aus den Zulassungsstudien der beiden Präparate Ranibizumab (Lucentis®) und Dexamethason (Ozurdex®) als auch auf den bisherigen klinischen Erfahrungen mit beiden Wirkstoffgruppen, nach denen eindeutig die Anti-VEGF-Wirkstoffe vor die Kortisonpräparate gestellt werden. (Zitat aus Stellungnahme 2010 (3): „Nach der derzeitigen Studienlage stellt die intravitreale Medikamenteneingabe der VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab zurzeit die Therapie der ersten Wahl zur Behandlung des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss dar. Das Dexamethason-Implantat stellt eine Alternative dar und ist besonders bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren oder bei chronisch-rezidivierendem Verlauf zu erwägen, da weniger Injektionen erforderlich sind.“)

Fazit: Das Kriterium 4 wird eindeutig und ausschließlich vom Wirkstoff Ranibizumab erfüllt. Zwar wird auch der Wirkstoff Bevacizumab von den Fachgesellschaften im Rahmen der VEGF-Inhibitoren als Therapie der ersten Wahl genannt, allerdings handelt es sich dabei um eine *Off-label*-Therapie, da Bevacizumab nicht für die Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV zugelassen ist (Ausschluss durch Kriterium 1). Ranibizumab ist aufgrund von aktuellen Konsensusempfehlungen, bisherigen Studienergebnissen und praktischen Erfahrungen gegenüber dem Dexamethason-Implantat als die wirksamere und nebenwirkungsärmere Behandlungsoption anerkannt und ist daher als Therapie erster Wahl zu bezeichnen. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse stellt Ranibizumab daher in der Therapie des Makulaödems infolge eines ZVV die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet dar.

Kriterium 5

„Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“ (5)

Aus der Abhandlung der vorangegangenen Kriterien verbleibt einzig der Wirkstoff Ranibizumab als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie.

Gesamtfazit: Entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA stellt das Arzneimittel Ranibizumab (Lucentis®) die zweckmäßige Vergleichstherapie für den zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept im Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses“ dar.

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.

Um im Rahmen verschiedener strukturierter Recherchen zu den Kriterien 1 bis 5 jeweils alle relevanten Ergebnisse zu finden, wurden zunächst Synonyme bzw. geeignete Suchbegriffe hinsichtlich des Anwendungsgebiets „Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses“ auf Englisch und Deutsch definiert. Um die Sensitivität zu erhöhen wurden bewusst auch weniger spezifische Suchbegriffe verwendet, die naturgemäß viele irrelevante Treffer nach sich ziehen, die jeweils im Anschluss ausgeschlossen werden mussten.

Tabelle 3-5: Definition der Suchbegriffe für strukturierte Recherchen

Suchbegriffe für verschiedene Recherchen
Zentralvenenverschluss/ZVV
Zentralvene UND Verschluss
Zentralvenenthrombose
Zentralvene UND Thrombose

Netzhautvenenthrombose
Netzhaut UND Thrombose
Augenvenenthrombose
Auge UND Thrombose
Retina UND Verschluss
Netzhaut UND Verschluss
central retinal vein occlusion/CRVO
retinal vein occlusion
macular oedema/macular edema

Für Kriterium 1:

Um alle Arzneimittel zu identifizieren, die eine Zulassung für dieses Anwendungsgebiet haben, erfolgte zuletzt am 20.08.2013 eine Recherche in der „Roten Liste“ (www.rote-liste.de/Online/search). Die dabei verwendeten Suchbegriffe, die jeweils einzeln über die Funktion „Detailsuche“ in der Suchmaske unter dem Suchkriterium „Anwendung“ eingegeben wurden, entsprechen denen aus Tabelle 3-5. Alle gefundenen Präparate wurden auf ihr tatsächliches Anwendungsgebiet überprüft und nicht relevante Treffer ausgeschlossen. Die ausführliche Übersicht aller Suchergebnisse findet sich in Tabelle 3-6. Die Arzneimittel Ranibizumab (Lucentis®) und Dexamethason (Ozurdex®) wurden als zugelassene Arzneimittel im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

Tabelle 3-6: Ergebnisse der Recherche zu Kriterium 1

Suchbegriffe im Suchkriterium „Anwendung“	Gefundene Präparate	Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut roter Liste	Relevanz (Ausschlussgrund)
Zentralvenenverschluss/ZVV	Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung	Ranibizumab	Zur Behndl. d. neovaskulären (feuchten) altersabhäng. Makuladegenerat. (AMD) u. zur Behndl. einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabet. Makulaödems (DMÖ) od. infolge eines Makulaödems aufgr. eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venastverschluss od. Zentralvenenverschluss) od. infolge einer chorioidalen Neovaskularisat. (CNV) aufgrund einer patholog. Myopie (PM) bei Erw.	ja

	Ozurdex® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator	Dexamethason	Behandl. des Makulaödems als Folge eines retinalen Venenastverschlusses od. retinalen Zentralvenen- verschlusses b. Erw. Z. Behandl. v. Erw. mit Entzünd. des posterioren Segments des Auges, die sich als nichtinfektiöse Uveitis darstellt.	ja
Zentralvene UND Verschluss	--	--	--	--
Zentralvenenthrombose	--	--	--	--
Zentralvene UND Thrombose	--	--	--	--
Netzhautvenenthrombose	--	--	--	--
Netzhaut UND Thrombose	--	--	--	--
Augenvenenthrombose	--	--	--	--
Auge UND Vene UND Thrombose	Streptase® 250 000/-1 500 000	hochgereinigte Streptokinase	Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, akute u. subakute Thrombosen der peripheren Arterien, akuter Myokardinfarkt, Verschluss der Zentralgefäße des Auges u. auch bei chron. arteriellen Verschlusskrankh.	nein (keine Zulassung für das Makulaödem infolge eines ZVV)
Retina UND Verschluss	--	--	--	--
Netzhaut UND Verschluss	--	--	--	--
Makulaödem	Difen® UD Augentropfen	Diclofenac- Natrium	Zur Aufrechterhaltung der Mydriasis bei operativen Eingriffen, postoperative Entzündungssympt., z. B. nach Star-OPs od. Laserbehandl. Prophylaxe von Veränd. am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem) nach (Katarakt-) Star-OPs. Bei allen nicht infektiösen Entzünd. des Auges zur entzündungshemmenden, abschwellenden u. analgetischen Behandl. Chron. nicht infektiöse Entzünd. des vorderen Augenabschnittes (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis, Episkleritis).	nein (keine Zulassung für das Makulaödem infolge eines ZVV)

	Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung	Ranibizumab	Zur Behandl. d. neovaskulären (feuchten) altersabhäng. Makuladegenerat. (AMD) u. zur Behandl. einer Visusbeeinträchtigt. infolge eines diabet. Makulaödems (DMÖ) od. infolge eines Makulaödems aufgr. eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss od. Zentralvenenverschluss) od. infolge einer chorioidalen Neovaskularisat. (CNV) aufgrund einer patholog. Myopie (PM) bei Erw.	ja
	NEVANAC® 1mg/ml Augentropfensuspension	Nepafenac	Prophylaxe u. Behandl. postoperativer Schm.- u. Entzünd.-zustände b. Katarakt-OP. Vermind. des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenh. m. Katarakt- OP b. Diabetikern.	nein (keine Zulassung für das Makulaödem infolge eines ZVV)
	Ozurdex® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator	Dexamethason	Behandl. des Makulaödems als Folge eines retinalen Venenastverschlusses od. retinalen Zentralvenenverschlusses b. Erw. Z. Behandl. v. Erw. mit Entzünd. des posterioren Segments des Auges, die sich als nichtinfektiöse Uveitis darstellt.	ja

	Voltaren® ophtha 1mg/ml/-sine 1mg/ml Augentropfen	Diclofenac- Natrium	Behandl. postop. Entzündungssympt., z. B. nach Star-OP od. Laserbehandl. (präop. Behandl.-beginn). Aufrechterhalt. der Mydriasis bei operativen Eingriffen am Auge (präop. Behandl.-beginn). Prophylaxe von Veränd. am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem) nach Star-OP (präop. Behandl.-beginn). Schmerzhemmende, entzündungshemmende u. abschwellende Behandl. bei allen nicht infek. Entzünd. des Auges, die mit einer Erhöh. der Prostaglandin-Konz. im Gewebe od. Kammerwasser verbunden sind. Bei chron. nicht infekt. Entzünd. des vorderen Augenabschnittes, wie z. B. Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis u. Episkleritis.	nein (keine Zulassung für das Makulaödem infolge eines ZVV)
central retinal vein occlusion/CRVO	--	--	--	--
macular oedema/macular edema	--	--	--	--
retinal vein thrombosis	--	--	--	--

Für Kriterium 2:

Die Informationen stammen aus der gemeinsamen Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA, welche im Rahmen der Recherche zu Kriterium 4 gefunden wurden.

Für Kriterium 3:

Um alle Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentösen Behandlungen zu identifizieren, die im Anwendungsgebiet bereits durch den G-BA bewertet worden sind, wurde zuletzt am 20.08.2013 eine strukturierte Recherche auf der Homepage des G-BA (www.g-ba.de) durchgeführt. Dazu wurden erneut die gleichen Suchbegriffe hinsichtlich des Anwendungsgebietes wie bei der Suche nach relevanten Wirkstoffen im Rahmen von Kriterium 1 verwendet (siehe Tabelle 3-5). Zudem wurde speziell nach Beschlüssen für die Anwendungen oder Behandlungen gesucht, die Kriterium 1 bereits erfüllt haben.

Alle Suchergebnisse wurden gesichtet und alle irrelevanten Treffer ausgeschlossen. Die ausführliche Übersicht aller Suchergebnisse befindet sich in Tabelle 3-7. Keines der Ergebnisse stellt eine Nutzenbewertung einer Arzneimittelanwendung oder einer

nichtmedikamentösen Behandlung im relevanten Anwendungsgebiet zur Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV dar.

Tabelle 3-7: Ergebnisse der Recherche zu Kriterium 3

Suchbegriffe	Treffer	davon relevant
Zentralvenenverschluss/ZVV	0/0	--
Zentralvene UND Verschluss	5	0
Zentralvenenthrombose	0	--
Zentralvene UND Thrombose	0	--
Netzhautvenenthrombose	0	--
Netzhaut UND Thrombose	4	0
Augenvenenthrombose	0	--
Auge UND Vene UND Thrombose	0	--
Retina UND Verschluss	5	0
Netzhaut UND Verschluss	15	0
Makulaödem	10	0
central retinal vein occlusion/CRVO	2/1	0
macular oedema/macular edema	0/0	--
retinal vein thrombosis	0	--
Lucentis	3	0
Ranibizumab	6	0
Ozurdex	0	--
Dexamethason	61	0

Für Kriterium 4:

Um den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Therapie des Makulaödems infolge eines ZVV zu eruieren, wurde nach aktuellen Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen nationaler und internationaler Fachgesellschaften gesucht, um diese auf ihre Aussagen zu empfohlenen Therapien im o. g. Anwendungsgebiet auszuwerten. Die Leitliniensuche erfolgte gemäß den aktuellen Vorgaben des Deutschen Cochrane Zentrums, der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi) und des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (6).

Um alle relevanten Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen zu identifizieren, wurde zuletzt am 20.08.2013 eine strukturierte Recherche im Internet durchgeführt. Alle Suchergebnisse wurden auf ihre Relevanz hin überprüft und entsprechend selektiert. Die folgenden Fachgesellschaften/Internetseiten wurden dazu durchsucht.

Fachübergreifend

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:
<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/index.html>
- Arztbibliothek: <http://www.arztbibliothek.de/leitlinien>
- AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>
- Canadian Medical Association (CMA):
http://www.cma.ca/index.php?ci_id=200754&la_id=1&requiredfields=&q=&proxycustom=ADVANCED
- Evidence: <http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien.html>
- Guidelines Central: <http://www.guidelinecentral.com/guideline-library/summaries>
- Guidelines International Network (G-I-N): <http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>
Leitlinien.de: <http://www.leitlinien.de/leitlinien-finden>
- Haute Autorité de Santé: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_946986/english-toutes-nos-publications-ligne-principale?portal=si_1218660
Nationale Versorgung-Leitlinien: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen>
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG):
<http://www.iqwig.de/>
- National Guideline Clearinghouse (NGC): <http://www.guideline.gov/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE):
<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byTopic&o=7247#/search/?reload>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN):
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>

Fachspezifisch

- American Academy of Ophthalmology:
<http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/default.aspx> bzw.
<http://www.aao.org/about/policy/>
- Berufsverband der Augenärzte Deutschland (BVA): <http://augeninfo.de/leit/index.htm>
bzw. <http://cms.augeninfo.de/hauptmenu/infos-fuer-aerzte/stellungnahmen.html>
- Canadian Ophthalmological Society: <http://www.cos-sco.ca/clinical-practice-guidelines/>
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie/ Gesellschaft für Gefäßmedizin:
<http://www.dga-gefaessmedizin.de/fuer-aerzte/leitlinien.html>
- Deutsche Gesellschaft für Phlebologie: <http://www.phlebology.de/leitlinien-der-dgp-mainmenu>
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG): <http://www.dog.org/?cat=7>

- European Society of Ophthalmology: <http://www.soevision.org>
- European Society of Retina Specialists (EURETINA): <http://www.euretina.org/>
- French Society of Ophthalmology: <http://www.sfo.asso.fr/>
- International Council of Ophthalmology:
http://www.icoph.org/enhancing_eyecare/international_clinical_guidelines.html
- Österreichische Ophthalmologische Gesellschaft: <http://www.augen.at/>
- Società Oftalmologica Italiana: <http://www.sedesoi.com/english.asp>
- The Royal College of Ophthalmologists:
<http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle=Clinical+Guidelines>

Zusätzlich zu den Leitliniendatenbanken wurden systematische Therapieempfehlungen auch durch eine systematische Literaturrecherche in folgenden Datenbanken gesucht:

- Cochrane-Datenbank (<http://www.thecochranelibrary.com>)
- EMBASE (<http://www.Embase.com/info/what-is-Embase/coverage>)
- MEDLINE (<http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/pubmed.html>)

Während dieser Recherche wurde auch nach der besten verfügbaren Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der beiden für die Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV zugelassenen Behandlungsverfahren gesucht, und diese Suche wurde auch auf nicht publizierte Studien ausgedehnt (Studienregister wie clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu etc.). Dabei kam der folgende Suchalgorithmus zur Anwendung:

1. retina* ODER eye UND central UND vein
UND
2. occlusion ODER thrombosis
UND
3. treatment ODER therapy
UND
4. guideline ODER consensus ODER recommendation
UND
5. dexamethasone ODER ozurdex
ODER
6. ranibizumab ODER lucentis

Bei der beschriebenen systematischen Literaturrecherche fanden sich keine Leitlinien oder Konsensdokumente, die nicht schon bei der Leitlinienrecherche identifiziert worden waren. Auch persönliche Nachfragen bei renommierten Mitgliedern internationaler Leitlinienkommissionen ergaben diesbezüglich keine zusätzlichen Aufschlüsse.

Als Evidenz bezüglich der in Frage kommenden Behandlungsverfahren wurden hauptsächlich die gemeinsamen Stellungnahmen der Fachgesellschaften (3, 4) und die Phase III-Zulassungsstudien der beiden Medikamente (17-20) hinzugezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis. Fachinformation: LUCENTIS® 10 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 07/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
2. Allergan. Fachinformation: OZURDEX® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator, Stand der Information: 05/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
3. 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: 30.04.2010. Ophthalmologe. 2010;107(6):583-96.
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 Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien, Stand: 07.06.2012. Ophthalmologe. 2012;109(8):818-31.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, in Kraft getreten am 1. April, zuletzt geändert am 21. Juni 2012, in Kraft getreten am 17. August 2012. 2012 [20.11.2012]; Available from: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO_2012-06-21.pdf.
6. Gechter D, Nothacker M, Khan C, Rütters D, Mavergames C, Motschall E, et al. Manual systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien 2013 27.5.2013.
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Ärztebl. 1997;94:A2154-A5.
8. The Royal College of Ophthalmologists. Interim Guidelines for Management of Retinal Vein Occlusion, December 2010. 2010; Available from: http://www.rcophth.ac.uk/core/core_picker/download.asp?id=728&filetitle=Interim+Guidelines+for+Management+of+Retinal+Vein+Occlusion+2010.

9. Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1434-44. Epub 1995/10/01.
10. Aref AA, Scott IU. Management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: an evidence-based update. *Advances in therapy*. 2011;28(1):40-50. Epub 2010/12/15.
11. 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. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien, Stand: Dezember 2012. *Ophthalmologe*. 2012;109(8):818-31.
12. Glacet-Bernard A, Coscas G, Zourdani A, Soubrane G, Souied EH. Steroids and macular edema from retinal vein occlusion. *European journal of ophthalmology*. 2011;21 Suppl 6:S37-44. Epub 2011/01/01.
13. Gallemore RP, Kim G, Truong N. Efficacy of an Intravitreal Dexamethasone Implant on Macular Function in Retinal Vein Occlusion Following Treatment With Intravitreal Anti-VEGF Injections. 2013.
14. Sharareh B, Gallemore R, Taban M, Onishi S, Wallsh J. RECALCITRANT MACULAR EDEMA AFTER INTRAVITREAL BEVACIZUMAB IS RESPONSIVE TO AN INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT IN RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2013. Epub 2013/03/23.
15. Comyn O, Lightman SL, Hykin PG. Corticosteroid intravitreal implants vs. ranibizumab for the treatment of vitreoretinal disease. *Current opinion in ophthalmology*. 2013;24(3):248-54. Epub 2013/03/23.
16. Channa R, Smith M, Campochiaro PA. Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2011;5:705-13. Epub 2011/06/02.
17. 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.
18. 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 Report. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-60.
19. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-33.
20. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2041-9.

21. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(1):80-6.
22. Brunner M, Haueter I, Valmaggia C. Dexamethasonimplantat zur Behandlung des Makulaödems bei retinalen venösen Gefäßverschlüssen und entzündlichen Augenerkrankungen. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013;230(4):396-400. Epub 2013/05/01.
23. Ferrini W, Ambresin A. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema after Retinal Vein Occlusion in a Clinical Setting. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013;230(4):423-6. Epub 2013/05/01. Intravitreales Dexamethasonimplantat zur Behandlung des Makulaödems bei retinalem Venenverschluss in der Klinik.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Joshi L, Tomkins-Netzer O, Menezo V, Sallam A, Kirkpatrick N, Lightman S, et al. Dexamethasone implants and neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(3):e239-40. Epub 2012/12/18.
28. No Authors listed. Dexamethasone: intravitreal implant. *Prescrire international*. 2011;20(118):178-9. Epub 2011/07/15.
29. de Smet MD. Corticosteroid intravitreal implants. *Developments in ophthalmology*. 2012;51:122-33. Epub 2012/04/21.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. Cronin KM, Govind K, Kurup SK. Late migration of dexamethasone implant into anterior chamber. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(6):711. Epub 2012/07/18.
35. 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.
36. Voykov B, Bartz-Schmidt KU. Dislocation of dexamethasone intravitreal implant. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(6):706. Epub 2012/07/18.
37. Pardo-López D, Francés-Muñoz E, Gallego-Pinazo R, Díaz-Llopis M. Anterior chamber migration of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie.* 2012;250(11):1703-4. Epub 2011/08/24.
38. 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.
39. 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 Ophthalmol.* 2013;91(1):e75-7. Epub 2012/08/07.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei einem retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) handelt es sich um eine Erkrankung des Auges, bei welcher der Blutabfluss der zentralen Netzhautvene im Auge gestört ist und in dessen Folge es zur Ausbildung eines Makulaödems kommt. Zum leichteren Verständnis der folgenden Abschnitte erfolgen zunächst einige Erklärungen zur Anatomie und Funktion des Auges bzw. der Netzhaut (siehe auch Abbildung 2).

Netzhaut: Die Netzhaut (Retina) befindet sich an der hinteren Innenseite des Auges und enthält Sinneszellen und Neurone, die den Lichtreiz – nachdem dieser Hornhaut, Linse und Glaskörper durchquert hat – aufnehmen, weiterverarbeiten und die Sehinformation an die Sehzentren des Gehirns übermitteln (1). 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 (1).

Makula: Das Zentrum der Netzhaut bildet die sogenannte Makula. Sie enthält ein gelbliches Pigment, von dem auch ihr Name „Gelber Fleck“ (*Macula lutea*) stammt (2). Der zentrale Bezirk der Makula ist gefäßfrei und grubenförmig eingesenkt (*Fovea centralis*). Diese „Sehgrube“ selbst enthält ausschließlich „dichtgepackte“ Zapfen (Fotorezeptoren). An dieser Stelle der Netzhaut wird daher die höchste Sehschärfe erreicht, weswegen sie auch als „kostbarster“ Bezirk des Auges bezeichnet wird (2).

Blutversorgung der Netzhaut: Die inneren Schichten der Netzhaut werden primär von der Zentralarterie (*Arteria centralis retinae*) mit Blut versorgt. Sie tritt hinter dem Augapfel von unten in den Sehnerv (*Nervus opticus*) ein und verzweigt sich in der Netzhaut zu Netzhautarteriolen (1). Das sauerstoffarme Blut der Netzhaut fließt durch die Netzhautvenolen wieder ab, die sich an der Papille zur Zentralvene (*Vena centralis retinae*) vereinigen, die mit dem Sehnerv den Augapfel verlässt (1).

Papille: Die Papille („Blinder Fleck“) bezeichnet den Bereich am Augenhintergrund, an dem die Zentralarterie und die Zentralvene in bzw. aus dem Sehnerv treten. Die Papille ist die einzige Stelle der Netzhaut, die keine Fotorezeptoren enthält, wodurch der sogenannte „Blinde Fleck“ im Gesichtsfeld entsteht (1).

Lamina cribrosa: Die *Lamina cribrosa* ist eine siebförmige Platte, die durch ein Netzwerk aus Kollagenfasern gebildet wird und durch die die Fasern des Sehnervs aus dem Augapfel austreten (1).

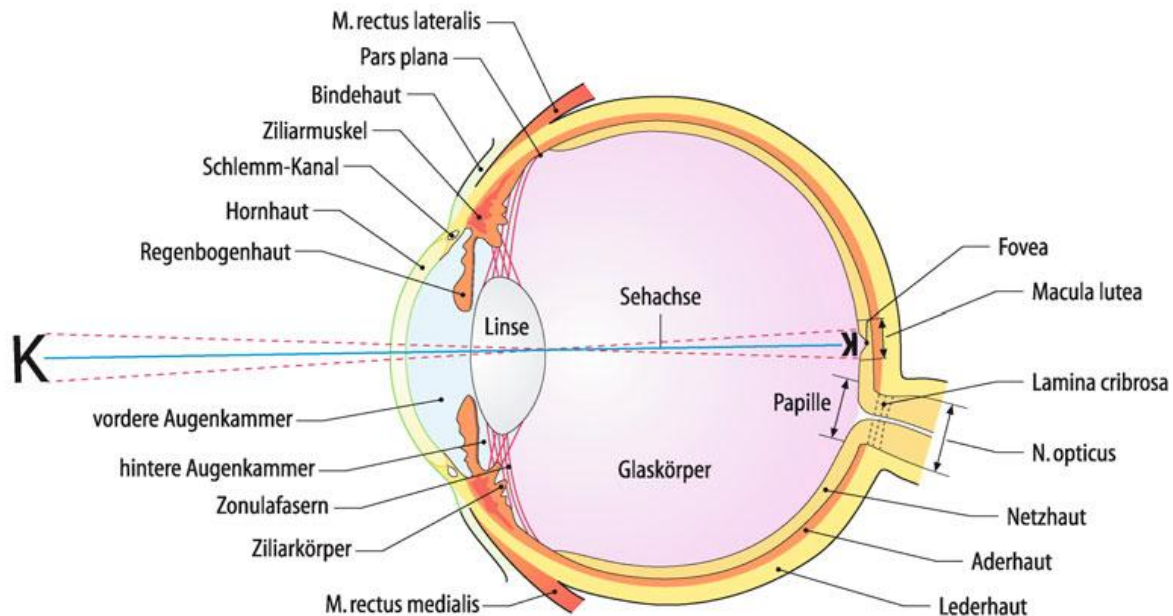


Abbildung 2: Waagrechter schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel (1)

Entstehung und Risikofaktoren

Um den Blutfluss in der Zentralvene aufrechtzuerhalten, muss der venöse Druck mindestens so hoch sein wie der Augeninnendruck sowie der Liquordruck (3). Kommt es zu einem Sistieren (Verlangsamten/Erliegen) des Blutflusses in einer (Stamm- oder Ast-) Netzhautvene, spricht man von einem retinalen Venenverschluss (RVV). Die früher geltende Auffassung des retinalen Venenverschlusses als obligat thrombotisches Geschehen ist heute nicht mehr aufrechtzuerhalten, da Venenverschlüsse auch ohne Thrombosen (4) sowie bei Patienten unter Antikoagulationsbehandlung auftreten können (5), was gegen einen kausalen Stellenwert des thrombotischen Geschehens spricht. Man geht heute von einer multifaktoriellen Verursachung der retinalen Venenverschlüsse aus (6, 7), in die anatomische Risikokonstellationen, Gefäßwandveränderungen sowie rheologische und hämostaseologische Faktoren involviert sind (3, 8).

Die wesentliche Prädilektionsstelle für den ZVV befindet sich in bzw. unmittelbar hinter der *Lamina cribrosa*; in diesem Bereich finden sich in autoptischen Untersuchungen auch in gesunden Augen mit dem Alter zunehmende Verengungen (9), und auch thrombotische Verschlüsse der Vene bei Patienten mit ZVV sind typischerweise in diesem Bereich lokalisiert (10). Verschlüsse werden durch die Tatsache begünstigt, dass sich die Zentralvene und -arterie eine gemeinsame äußere bindegewebige Hülle (*Tunica adventitia*) teilen, und dieser Faktor ist bei systemischer Arteriosklerose besonders bedeutsam. Durch die aus einer Verengung resultierende höhere Strömungsgeschwindigkeit (11) treten Scherkräfte auf, die

Endothelschäden verursachen und damit eine Thrombusformation begünstigen können (12). Der gestörte venöse Abfluss des Blutes führt sekundär zu einer Drucksteigerung in den Augenarterien (13). Durch die Freisetzung sogenannter Mediatorsubstanzen (z. B. Endothelin-1) aus den erkrankten Gefäßen bzw. dem mangelversorgten Gewebe wird die venöse Konstriktion¹⁰ verstärkt, und es kommt zu einer zunehmenden Einschränkung des Blutflusses. Dieser sich selbst verstärkende Mechanismus resultiert schließlich in einem kompletten Venenverschluss (4). Der Verschluss der Vene führt zu einer Störung bzw. Zerstörung der Blut-Retina-Schranke, wodurch sich Flüssigkeitsansammlungen in den Zellzwischenräumen der Makula am Augenhintergrund bilden (2). Dieses Stadium des Venenverschlusses geht mit einer deutlich gesteigerten Bildung und Freisetzung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors A (VEGF-A) einher (14). Als Folge entsteht ein Makulaödem, d.h. durch die Flüssigkeitsansammlung schwillt die Makula an und verliert ihre normale Form. Die Folge ist eine Schädigung des Sehvermögens in Form von verschwommenem bzw. verzerrtem Sehen, Gesichtsfeldausfällen oder einer veränderten Kontrastwahrnehmung (14-16). Darüber hinaus kann es zu krankhaften Gefäßbildungen, Netzhautblutungen oder zur Ausbildung eines Glaukoms und somit zu irreversiblen Schäden kommen, die das Sehvermögen beeinträchtigen (17). Durch das neovaskuläre Sekundärglaukom kann es sogar zu solch großen Schäden und unkontrollierbaren Schmerzen aufgrund von erhöhtem Augeninnendruck kommen, dass das betroffene Auge entfernt werden muss. Damit droht im Extremfall nicht nur eine Erblindung, sondern der komplette Verlust des Auges (18, 19).

In Abhängigkeit vom Alter und verschiedenen systemischen und morphologischen Faktoren werden für retinale Venenverschlüsse unterschiedliche Ursachenkonstellationen verantwortlich gemacht (20, 21). Während beim jüngeren Menschen meist eine lokale Wandveränderung, an der sich ein thrombotischer Verschluss ausbildet, als primäre Ursache genannt wird (2), sind an der Entstehung von Zentralvenenverschlüssen älterer Menschen meist auch arterielle Durchblutungsstörungen beteiligt (2). Für die gestörte Durchblutung (Minderperfusion) der Zentralvene kommen im Wesentlichen die vier folgenden pathogenetischen Mechanismen in Frage (21):

- **Kompression der Zentralvene:** Die Zentralvene verläuft wie beschrieben mit der Zentralarterie durch den Sehnerv, was dazu führt, dass sie durch eine arteriosklerotische Arterienwandverdickung an manchen Stellen komprimiert werden kann (21). Dieser Pathomechanismus hat zur Folge, dass allgemeine arteriosklerotische Risikofaktoren, wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes und erhöhte Blutfettwerte, gleichzeitig auch eine erhöhte Gefahr für die Ausbildung eines Venenverschlusses darstellen (21, 22). Zudem können auch andere umgebende Strukturen im Bereich der Eintrittsstelle in den Sehnerv zu einer Verengung der Zentralvene führen. So gilt die *Lamina cribrosa* als kritische Struktur, die den Gefäßen ohnehin nur einen engen Durchlass ermöglicht, was bei Sklerosierungsvorgängen im Alter zu Gefäßkompressionen führen kann (21). Auch

¹⁰ krankhaftes Zusammenziehen der Vene

eine Papillenschwellung und erhöhter Augeninnendruck können theoretisch zu einer Verengung der Zentralvene führen oder stellen zumindest einen Risikofaktor dar (2, 21). Diese Befunde gehen oft mit einem Glaukom oder anderen krankhaften retinalen Veränderungen einher (6, 21).

- **Gefäßwandveränderungen:** Vor allem bei jüngeren Betroffenen wird vermutet, dass entzündliche Prozesse der Gefäßwand den retinalen Venenverschluss mit auslösen (2). So werden Gefäßentzündungen (Vaskulitis) als häufigste Ursache diskutiert, eindeutige ophthalmologische Nachweise für entzündliche Prozesse bestehen bei Diagnose eines ZVV aber selten (21). Auch ein Trauma kann zu Gefäßwandveränderungen mit Thrombenbildung beitragen (21).
- **Veränderungen der Blutviskosität:** Eine erhöhte Blutviskosität, wie sie im Rahmen verschiedener hämatologischer Erkrankungen auftritt, wird ebenfalls als Auslöser eines ZVV diskutiert (z. B. Polyzythämie, erhöhter Hämatokritwert, Antithrombin-III- und Fibrinogen-Spiegel). So können sowohl erhöhte zelluläre Bestandteile als auch ein vermehrter Eiweißgehalt im Serum die Viskosität steigern (2, 21).
- **Gerinnungsstörungen:** Auch Gerinnungsstörungen des Blutes werden mit der Bildung von retinalen Venenverschlüssen in Zusammenhang gebracht (21).

Die DOG, die RG und der BVA geben in ihrer gemeinsamen Stellungnahme die in Tabelle 3-8 aufgelisteten Faktoren als potenzielle Risiken für einen retinalen Venenverschluss an (22). Insbesondere werden als systemische Risikofaktoren Hypertonie (32-70% aller Patienten), koronare Herzerkrankung (22-50%), Hyperlipidämie (30-60%) und Diabetes mellitus (14-34%) genannt (8, 15, 22).

Tabelle 3-8: Risikofaktoren für retinale Zentralvenenverschlüsse (22)

Kardiovaskuläre Erkrankungen	arterielle Hypertonie Diabetes mellitus Hyperlipidämie Adipositas Nikotin
Rheologische Besonderheiten	erhöhter Hämatokrit erhöhte Viskosität erhöhte Erythrozytenaggregation erniedrigte Verformbarkeit der Erythrozyten
Blutgerinnungsstörungen	Hyperhomozysteinämie Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom erhöhte aktivierte Protein C Resistenz/Faktor V-Leiden Mutation Faktor XII-Mangel orale Kontrazeptiva

Hyperviskositätssyndrom	Polyzythämie Makroglobulinämie Myelom Leukämie
Lokale Risikofaktoren	Glaukom Trauma retinale Vaskulitis Drusenpapille, Papillenödem arteriovenöse Malformation

Klassifikation

Je nach Lokalisation des Verschlusses können retinale Verschlüsse in Zentralvenenverschlüsse (ZVV) und Venenastverschlüsse (VAV) eingeteilt werden (23). Während bei Venenastverschlüssen nur Teilbereiche der Netzhaut betroffen sind, führt ein Verschluss der Zentralvene dazu, dass der Blutabfluss aus der gesamten Netzhaut gestört ist (20) (siehe Abbildung 3). Als weitere Untergruppe können sogenannte Hemi-Zentralvenenverschlüsse abgegrenzt werden. Diese können entstehen, wenn sich die Zentralvene noch innerhalb des Sehnerves in zwei Venenstämmen trennt, was allerdings nur bei ca. 20% aller Menschen der Fall ist (24). Ist einer dieser beiden Venenstämmen der Zentralvene verschlossen, spricht man von einem solchen Hemi-ZVV (23) oder auch von einem Stammvenenverschluss (25). Dieser Subtyp wird in der Regel den Zentralvenenverschlüssen zugeordnet, da er diesen hinsichtlich Prognose und möglicher Komplikationen ähnlicher ist als den Astvenenverschlüssen (17, 23, 24). Auch bei den Venenastverschlüssen gibt es Subtypen; hier unterscheidet man Hauptvenenastverschlüsse und Makulavenenastverschlüsse (21).

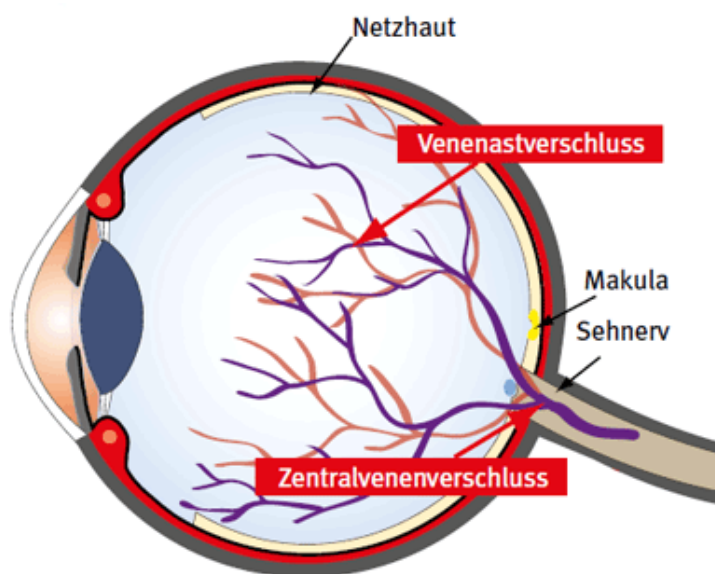


Abbildung 3: Querschnitt des Auges mit Darstellung der Venen (26)

Darüber hinaus lassen sich retinale Venenverschlüsse nach dem Ausmaß der Netzhautischämie, d. h. der Minderdurchblutung bzw. des Durchblutungsausfalls einteilen (21, 25). Bei einem nicht-ischämischen ZVV handelt es sich um einen inkompletten Verschluss der Zentralvene. Die Durchblutung und damit die Sauerstoffversorgung sind noch so gut, dass es nicht zu einer krankhaften Neubildung von Gefäßen (retinalen Neovaskularisationen) kommt (21). Als ischämisch wird ein ZVV dann bezeichnet, wenn es bereits zu retinalen Neovaskularisationen gekommen ist bzw. wenn eine relativ große Fläche der Netzhaut (mehr als 10 Papillenflächen) nicht mehr ausreichend versorgt wird und die Ausbildung neuer Gefäße deshalb sehr wahrscheinlich ist (21). Auch Blutungen im Auge (Hämorrhagien) stellen einen Indikator für das Vorliegen eines ischämischen Verschlusses dar (21). Ein Makulaödem kann aber sowohl beim ischämischen als auch beim nicht-ischämischen ZVV auftreten (6), es ist bei der ischämischen Form aber wesentlich häufiger.

Tabelle 3-9: Klassifikation von retinalen Venenverschlüssen

Lokalisation	Zentralvenenverschlüsse → Zentralvenenverschluss → Hemi-Zentralvenenverschluss/Stammvenenverschluss
	Venenastverschlüsse → Hauptvenenastverschluss → Makulavenenastverschluss
Ischämiegrad	Nicht-ischämisch → keine Neovaskularisationen
	Ischämisch → Vorhandensein von Neovaskularisationen → avaskuläre retinale Fläche >10 Papillenflächen → flächige retinale Hämorrhagien

Symptome und Verlauf

Patienten mit einem Makulaödem infolge eines ZVV bemerken in der Regel einen plötzlichen, schmerzfreien Sehkraftverlust auf dem betroffenen Auge (20). Sie berichten von einem „Schleier vor dem Auge“ mit Bildverzerrungen, die eine zum Teil hochgradige Sehstörung bedeuten (2). Da in der Regel zunächst nur ein Auge betroffen ist, kann das andere Auge mit guter Sehschärfe den Sehverlust zum Teil sehr gut kompensieren, sodass die Betroffenen die Veränderung mitunter auch erst spät bemerken (2). Der Sehverlust entsteht letztlich nicht durch den Verschluss des Gefäßes, sondern durch die Ausbildung des Makulaödems und/oder durch die Blutungen infolge des Venenverschlusses (2, 17). Weitere Folgen eines ZVV können Neovaskularisationen, Glaskörperblutungen und die Ausbildung eines neovaskulären Glaukoms sein (2, 17).

Beim Zentralvenenverschluss wird die Prognose hinsichtlich des Sehvermögens durch das Ausmaß des Makulaödems und die Neovaskularisationen bestimmt (2). Für die Prognose ist deshalb u. a. wichtig, ob es sich um eine ischämische oder eine nicht-ischämische Verlaufsform handelt (2). Nicht-ischämische ZVVs machen den weit größeren Teil aller Fälle

aus: Hayreh et al. (1994) geben an, dass der ischämische Subtyp nur in ca. 20% der Fälle auftritt (24). Andere Publikationen berichten von zwischen 25% und 35% ischämischen ZVVs bei Erstvorstellung (27, 28).

Verschiedene Studien berichten darüber hinaus, dass sich bei etwa einem Viertel der Patienten mit primär nicht-ischämischem Bild im Laufe der ersten Wochen und Monate ein ischämischer Verschluss entwickelt (17, 21, 27). In der *Central Vein Occlusion Study* (CVOS) wurde eine Konversionsrate von der nicht-ischämischen zur ischämischen Form von 15% nach vier Monaten bzw. 34% nach drei Jahren beobachtet (29); Hayreh et al. (1994) berichten von 9,4% nach sechs Monaten bzw. von 12,6% nach 18 Monaten (24).

Die Visusprognose ist zudem abhängig vom Ausgangsvisus. Den Zusammenhang zwischen initialer und abschließender Sehschärfe belegte die auf drei Jahre angelegte o. g. Studie CVOS (29): 65% der Patienten mit einer initialen Sehschärfe von 20/40¹¹ oder besser konnten ihre Sehschärfe halten oder verbessern, bei 25% hatte sich die Sehschärfe auf einen Wert zwischen 20/50 und 20/200 verschlechtert, und bei 10% lag die Sehschärfe am Ende der Studie bei weniger als 20/200. Bei den Patienten, bei denen die Sehschärfe zu Beginn zwischen 20/50 und 20/200 lag, ergab sich ein gemischtes Bild: 19% hatten sich auf mindestens 20/40 verbessert, 44% waren stabil geblieben, und 37% hatten letztlich eine Sehschärfe schlechter als 20/200. Bei den Patienten mit einer initialen Sehschärfe schlechter als 20/200 war die Sehschärfe bei 79% so schlecht geblieben, 19% haben sich auf einen Wert zwischen 20/50 und 20/200 verbessert, und nur 1% hatte am Ende eine Sehschärfe von 20/40 oder besser (29). Je besser die Sehschärfe zu Beginn der Untersuchung war, umso seltener kam es zudem zur Ausprägung von Neovaskularisationen (29).

Makulaödeme können sich spontan zurückbilden, wenn der Blutfluss in der verschlossenen Vene wiederhergestellt ist (13), oder sie persistieren mit entsprechenden funktionellen Konsequenzen (30). Insgesamt ist eine spontane signifikante Visusverbesserung von ≥ 3 Visuszeilen nur bei 13-17% aller Patienten mit ZVV zu beobachten, im Mittel verlieren Patienten mit ZVV dagegen 0-1 Visuszeilen innerhalb des ersten Jahres (29, 31, 32). Diese Angaben beziehen sich auf den Verlust im Vergleich zum Ausgangsvisus, der bei Vorstellung in der Klinik festgestellt wird – es gilt aber zu bedenken, dass der Patient zu diesem Zeitpunkt bereits deutlich an Visus verloren hat und der absolute Visusverlust im Vergleich zum gesunden Auge entsprechend wesentlich höher einzuschätzen ist.

Zielpopulation

Die Zielpopulation des im Rahmen dieses Nutzendossiers betrachteten Wirkstoffs Aflibercept bilden Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss. Die Patienten leiden in der Regel an plötzlich eintretenden starken Sehbeeinträchtigungen. Sie sind in der Regel nicht jünger als 40 Jahre, ein Großteil ist sogar älter als 70 Jahre (zu epidemiologischen Daten siehe Abschnitt 3.2.3). Aufgrund der

¹¹ Erläuterung der „Snellen-Werte“: Ein Wert von 20/20 entspricht einer Sehschärfe von 100%, 20/40 = 50%, 20/50 = 40%, 20/200 = 10%.

Risikofaktoren ist häufig von kardiovaskulären und/oder hämatologischen Vor-/Begleiterkrankungen auszugehen (siehe Tabelle 3-8).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten

Während bis vor einigen Jahren noch keine etablierte visusverbessernde Therapie für das Makulaödem infolge eines ZVV bestand und lediglich neovaskuläre Komplikationen durch eine Laserkoagulation behandelt werden konnten (29, 30), stehen heute verschiedene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

VEGF-Inhibitoren:

Bei VEGF-Inhibitoren handelt es sich um Wirkstoffe, die an den Botenstoff VEGF binden und diesen so deaktivieren. Dieser Botenstoff ist ein sogenannter Wachstumsfaktor, dessen überschießende Bildung bei einem Venenverschluss zu einem krankhaften Gefäßwachstum (Neovaskularisationen) führt und die Durchlässigkeit der Blut-Retina-Schranke erhöht (33). Der Wirkstoff Ranibizumab ist – neben Aflibercept – bislang der einzige für die Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV zugelassene VEGF-Inhibitor. Ranibizumab bindet mit hoher Affinität an VEGF-A-Isoformen (wie VEGF110, VEGF121 und VEGF165) und verhindert so, dass VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 bindet und es zur Endothelzell-Proliferation, Neovaskularisation und Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen kommt – allesamt Faktoren, von denen man annimmt, dass sie zur Progression einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV beitragen (14, 34-37). Ranibizumab wird als Lösung in den Glaskörper des Auges injiziert (34). Ein weiterer VEGF-Inhibitor, der bei einem Makulaödem infolge eines ZVV zum Einsatz kommt, ist der Wirkstoff Bevacizumab. Dieser ist aber nicht in dieser Indikation zugelassen, wodurch die Anwendung einen *Off-Label-Use* darstellt.

Kortikosteroide:

Als weitere Therapiemöglichkeit stehen sogenannte künstliche Kortikosteroide zur Verfügung. In Deutschland ist der Wirkstoff Dexamethason, der in Form eines Implantats in das Auge eingebracht wird, für die Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV zugelassen. Dexamethason wirkt entzündungshemmend, indem es die Ödembildung, Fibrinablagerung, kapilläre Leckage und Phagozytenmigration der Entzündungsreaktion unterdrückt; einer der zugrundeliegenden Wirkmechanismen ist eine Hemmung der Ausschüttung von VEGF (38). VEGF kommt in erhöhten Konzentrationen im Umfeld des Makulaödems vor und trägt wie erwähnt zur vaskulären Durchlässigkeit bei (38). Darüber hinaus verhindern Kortikosteroide die Freisetzung von Prostaglandinen (Gewebehormonen), von denen einige als Botenstoffe für Makulaödeme identifiziert wurden (38).

Sonstige Behandlungsoptionen:

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 Wirkung, wie unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin, Cumarin und Acetylsalicylsäure, sowie Wirkstoffe mit fibrinolytischer Wirkung, wie Streptokinase, Urokinase und rekombinanter Gewebeplasminogenaktivator (22). Weitere Behandlungsmöglichkeiten eines Venenverschlusses der Netzhaut, die mitunter in der Fachliteratur zu finden sind, umfassen Laserverfahren, chirurgische Verfahren oder rheologische Behandlungen, z. B. GRID-Laserkoagulation, laserinduzierte chorioretinale Anastomose, arteriovenöse Dissektion, radiäre Optikoneurotomie, retinale endovasale Fibrinolyse oder isovolämische Hämodilution. Allen diesen Verfahren ist aber gemeinsam, dass sie sich im Behandlungsalltag des Makulaödems infolge eines ZVV wegen ihrer nicht nachweislich visusverbessernden Wirkung bzw. hoher Komplikationsraten/schwerwiegender Nebenwirkungen nicht durchsetzen konnten und daher von den Fachgesellschaften auch nicht empfohlen werden (22, 39). Sie werden daher nur in seltenen Fällen ergänzend oder experimentell bzw. bei anderen Subtypen retinaler Venenverschlüsse (z. B. Venenastverschlüsse) eingesetzt (21, 22).

Aflibercept (Eylea®) als neue Behandlungsoption

Der Bedarf an wirksamen visusverbessernden und nebenwirkungsarmen Behandlungsmöglichkeiten des Makulaödems infolge eines ZVV ist hoch. Es handelt sich zwar im Vergleich zu anderen Erkrankungen der Netzhaut (z. B. altersabhängige Makuladegeneration und diabetisches Makulaödem) um eine relativ seltene Erkrankung, allerdings weist sie – wenn sie eintritt – häufig einen schweren Verlauf auf, der bis zur Erblindung bzw. sogar zum Verlust des Auges führen kann. Der ZVV zählt dadurch sogar zu den häufigsten Erblindungsursachen des älteren Menschen (2). Zudem ist bei Vorliegen eines ZVVs an einem Auge auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, am zweiten Auge zu erkranken (6). Wichtig sind daher eine schnelle Diagnosestellung und ein verzögerungsfreier Beginn der Behandlung.

Bei Aflibercept handelt es sich um einen VEGF-Inhibitor, mit dem in der Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV sehr gute Ergebnisse in klinischen Studien nachgewiesen werden konnten (40-42). Aflibercept weist im Vergleich zu Ranibizumab zwar ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf, zeigt aber *in vitro* eine größere Potenz, eine stärkere Bindung an das VEGF-Molekül, ein breiteres Wirkspektrum durch die Bindung von PlGF und eine längere Wirkdauer (43). Es gibt in der klinischen Literatur bereits erste Hinweise darauf, dass diese *in vitro*-Eigenschaften des Moleküls auch im therapeutischen Alltag Vorteile gegenüber anderen VEGF-Inhibitoren implizieren könnten: So wurde in einer Studie an 94 Patienten, die eine gegenüber der Anti-VEGF-Behandlung mit anderen Substanzen refraktäre oder rezurrenente feuchte AMD aufwiesen, mit Aflibercept ein positiver Effekt auf die Sehschärfe erzielt (44-46). Zudem können aufgrund der längeren Wirkung nach vorliegenden Erkenntnissen die Applikationsintervalle gegenüber den anderen VEGF-Inhibitoren verlängert werden (47).

Aflibercept ist bereits in der Indikation „feuchte AMD“ zugelassen (48) und zählt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit dort bereits zu den Standardtherapien (49). Die sichere und nebenwirkungsarme Anwendung von Aflibercept ist damit auch über klinische Studien hinaus in der Praxis ausreichend erprobt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Epidemiologie des Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses

Beim Makulaödem infolge eines ZVV handelt es sich um eine eher seltene Erkrankung. Gleichzeitig stellen retinale Venenverschlüsse aber aufgrund ihres oftmals akuten und schwerwiegenden Verlaufs eine bedeutende Ursache für Sehkraftverlust und Erblindung des älteren Menschen dar (2, 50).

In der einschlägigen Literatur finden sich epidemiologische Angaben zur Häufigkeit eines ZVV, wohingegen keine Angaben zum Vorliegen eines Makulaödems infolge eines ZVV bzw. zur Häufigkeit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV gemacht werden (17). Aufgrund der Tatsache, dass bei Vorliegen eines Zentralvenenverschlusses aber in der Regel auch ein Makulaödem besteht und es bei Bestehen eines Makulaödems auch zu einer Visusbeeinträchtigung kommt, ist es zulässig die epidemiologischen Angaben zum ZVV im Rahmen dieses Dossiers mit denen für das hier relevante Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV“ gleichzusetzen. Im Zweifel stellen die hier präsentierten Zahlen aufgrund der genannten Einschränkung eine Überschätzung dar.

Weltweit leiden nach Schätzungen von Rogers et al. (2010) ca. 16,4 Millionen Menschen an einem retinalen Venenverschluss. Dabei handelt es sich in 85% der Fälle aber um den Verschluss eines Venenastes (VAV) und nur in 15% der Fälle um den Verschluss der Zentralvene (siehe Tabelle 3-10) (51). Dieser Hinweis ist insofern sehr relevant, als dass in vielen Publikationen Aussagen verallgemeinernd zu retinalen Venenverschlüssen getroffen werden und dadurch die Häufigkeit von Zentralvenenverschlüssen überschätzt werden kann. Doch ist nicht nur der Anteil der Zentralvenenverschlüsse an allen Venenverschlüssen sehr gering, sondern auch hinsichtlich der Gefährdung der Sehfähigkeit gibt es große Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. 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. 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 (52). Das liegt daran, dass bei Astvenenverschlüssen eine kleinere Fläche der Netzhaut und auch die Makula selbst

seltener betroffen ist, weswegen der Visus und die Prognose bei solchen Verschlüssen in der Regel besser sind. Aussagen zu Prävalenz, Inzidenz und Prognose von retinalen Venenverschlüssen sind daher hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Zentral- und Venenastverschlüssen immer genau zu prüfen.

In den folgenden Darstellungen kann allerdings aufgrund der mangelnden Datenlage nicht immer zwischen den Angaben zu ZVV und VAV unterschieden werden. An den betreffenden Stellen wird darauf jeweils noch einmal hingewiesen.

Tabelle 3-10: Geschätzte weltweite Prävalenz des retinalen Venenverschlusses aufgeteilt nach Zentralvenen- und Venenastverschluss (51)

Bezeichnung der Erkrankung	Weltweite Prävalenz [95% KI]	In Prozent
Retinaler Zentralvenenverschluss (ZVV)	2,5 Mio. [1,9-3,1 Mio.]	ca. 15%
Retinaler Venenastverschluss (VAV)	13,9 Mio. [11,5-16,4 Mio.]	ca. 85%
Retinaler Venenverschluss (RVV)	16,4 Mio. [13,9-18,9 Mio.]	100%

Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede

Rogers et al. (2010) zufolge beträgt die alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz eines ZVV 0,65 pro 1.000 Personen (51). Diese Schätzung ist das Ergebnis einer 2010 publizierten zusammenfassenden Untersuchung von 15 Studien aus den USA, Europa, Asien und Australien, deren einzelne Prävalenzraten relativ stark schwanken (51). Frauen sind dieser Untersuchung zufolge mit einer Prävalenz von 0,72 pro 1.000 Personen etwas häufiger betroffen als Männer mit 0,58 pro 1.000 Personen (51), die Unterschiede sind aber statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 3-11). In vielen dieser Untersuchung zugrunde liegenden Studien (z. B. der *Blue Mountains Eye Study*) und der *Beaver Dam Eye Study*) finden sich den Autoren zufolge auch keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Auftretens eines ZVV (50, 52).

Tabelle 3-11: Prävalenzrate des retinalen Zentralvenenverschlusses nach Geschlecht (51)

Geschlecht	Prävalenzrate [95% KI]
Männer	0,58 pro 1.000 Personen [0,35; 0,80]
Frauen	0,72 pro 1.000 Personen [0,50; 0,93]
Gesamt	0,65 pro 1.000 Personen [0,49; 0,80]

Die Prävalenz eines retinalen Venenverschlusses nimmt mit dem Alter zu (51, 52). In der *Blue Mountains Eye Study* aus dem Jahr 1996 betrug die Prävalenzrate vor dem 60. Lebensjahr 0,7% und steigerte sich über 1,2% bei den 60- bis 69-jährigen und 2,1% bei den 70- bis 79-jährigen auf 4,6% bei den über 80-jährigen Patienten (52) (siehe Abbildung 4). Allerdings wurden die Prävalenzraten hier zusammenfassend für ZVV und VAV berichtet, sodass die Prävalenzraten für den ZVV insgesamt deutlich niedriger anzunehmen sind.

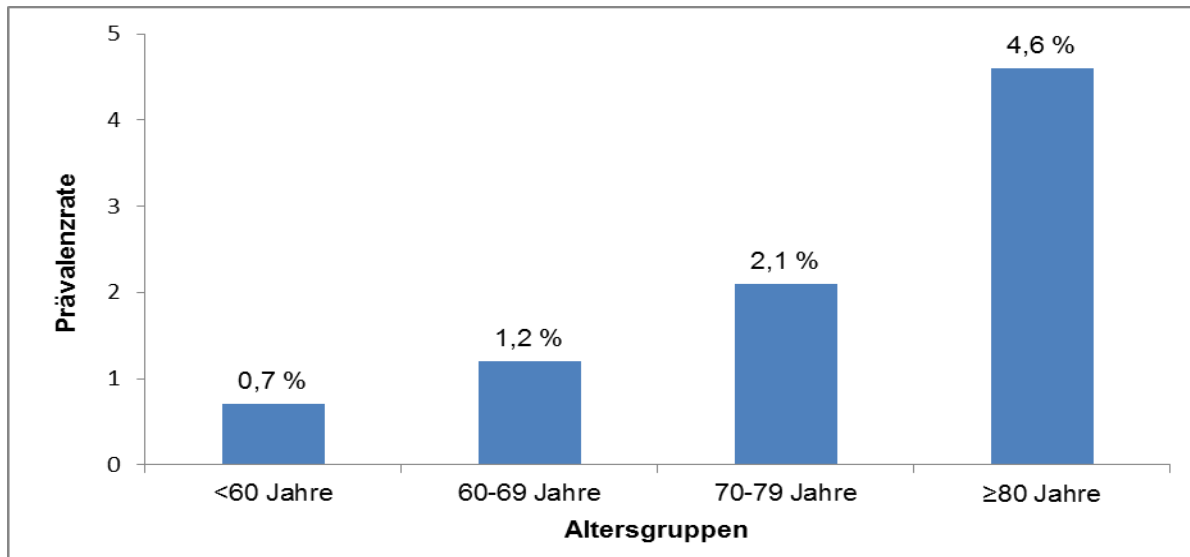


Abbildung 4: Prävalenzraten des retinalen Venenverschlusses (ZVV und VAV) nach Altersgruppen (nach 52)

Es wird in der Publikation zudem erwähnt, dass die Patienten mit VAV durchschnittlich jünger waren als jene mit ZVV. Während von Patienten mit VAV 46% jünger als 70 Jahre, 37% zwischen 70 und 79 Jahren und 17% älter als 80 Jahre waren, waren von den Patienten mit ZVV nur 13% jünger als 70 Jahre, 33% waren zwischen 70 und 79 Jahren und 53% waren über 80 Jahre alt (siehe Abbildung 5). Aus diesen Angaben lassen sich noch keine genauen Rückschlüsse auf die konkreten ZVV-Prävalenzraten in den einzelnen Altersgruppen ziehen, die starke Altersabhängigkeit der Erkrankungshäufigkeit wird aber deutlich.

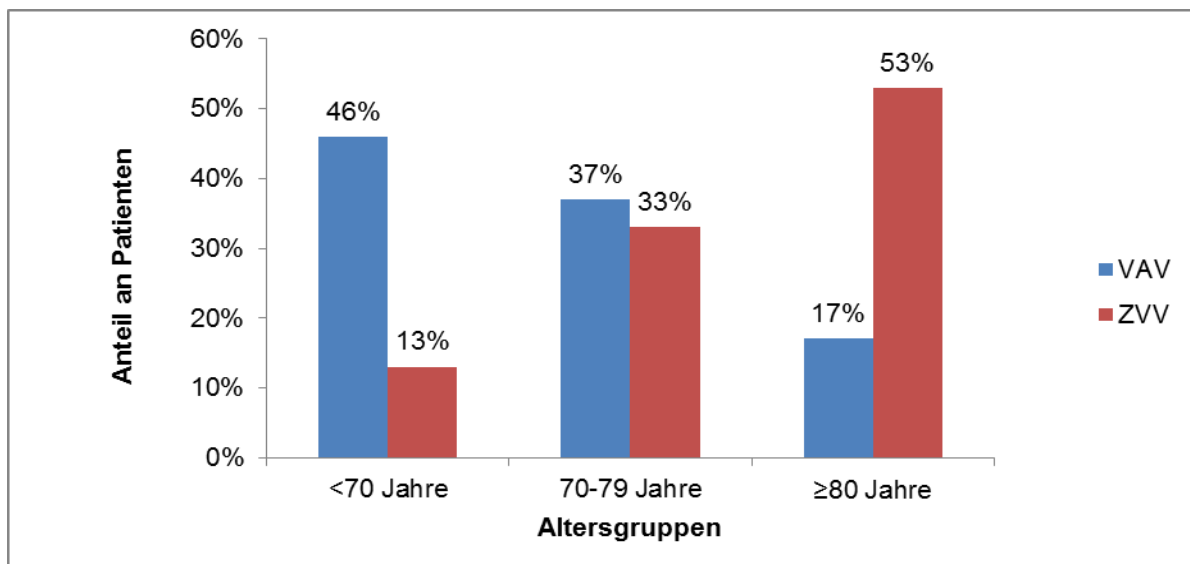


Abbildung 5: Verteilung der Patienten mit Venenastverschluss (VAV) bzw. Zentralvenenverschluss (ZVV) auf die Altersgruppen (nach 52)

In der zusammenfassenden Untersuchung von Rogers et al. (2010) (51) findet sich zusätzlich eine Tabelle, welche die Rohdaten der Prävalenzraten (gepoolt aus 11 Studien) separat für ZVV getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht darstellt (siehe Abbildung 6). Hier wird erneut deutlich, dass Aussagen hinsichtlich des Einflusses des Geschlechts nicht eindeutig zu treffen sind. Die Prävalenzraten sind zwar erst für die Altersgruppen ab 30 Jahren angegeben, da retinale Zentralvenenverschlüsse in einem Alter unter 30 Jahren aber nur extrem selten vorkommen, kann diese Gruppe vernachlässigt werden.

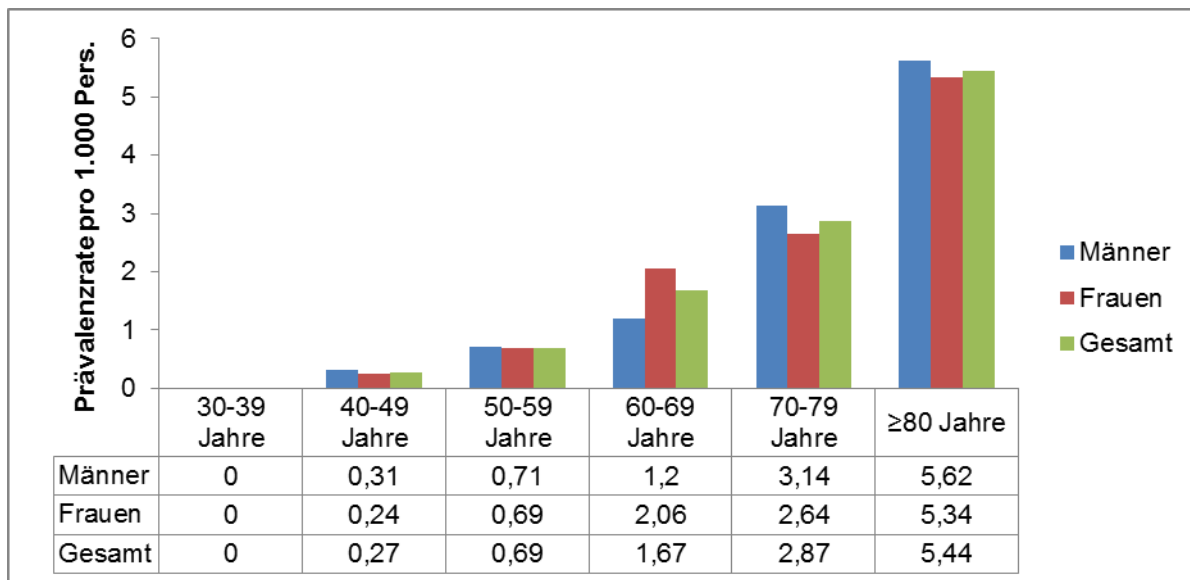


Abbildung 6: Rohdaten der Prävalenzraten des Zentralvenenverschlusses der Netzhaut nach Alter und Geschlecht (nach 51)

Während die Berechnung der standardisierten Prävalenzrate aus Tabelle 3-11 insgesamt 15 Studien im Rahmen der zusammenfassenden Untersuchung von Rogers et al. (2010) umfasste, sind in die Berechnung der Rohdaten und nach Altersgruppen aufgeteilten Prävalenzraten (dargestellt in Abbildung 6) nur 11 Studien aus dieser Untersuchung eingegangen. Es wurden nur jene Studien eingeschlossen, in denen mindestens zwei Felder beider Augen der teilnehmenden Personen ausgewertet worden waren. Bei Einschluss von nur 11 Studien ist auffällig, dass die gepoolten Prävalenzraten insgesamt etwas niedriger sind als bei Einschluss aller 15 Studien (siehe Tabelle 3-15).

Inzidenz

Während zur Prävalenz des ZVV zumindest einige Publikationen – wenn auch mit nicht ganz konsistenten und mitunter relativ alten Angaben – zu finden sind, ist die Datenbasis zur Inzidenz des ZVV noch mangelhafter. Für Deutschland sind gar keine epidemiologischen Erhebungen bekannt. Auch internationale Daten zur 1-Jahres-Inzidenz sind unzureichend, da aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sehr umfangreiche epidemiologische Erhebungen notwendig wären, um präzise Raten innerhalb einzelner Altersgruppen zu erhalten.

Die bereits zitierte *Beaver Dam Eye Study* berichtet eine 5-Jahres-Inzidenz des ZVV von 0,2% (95% KI: [0,1; 0,3]) (50). Die Ergebnisse sind aufgeteilt nach Altersgruppen und Geschlecht der Tabelle 3-12 zu entnehmen. Allerdings sind sie aufgrund des insgesamt sehr seltenen Auftretens eines ZVVs (siehe Spalte „Anzahl ZVV“) nicht signifikant und somit nicht einfach zu übernehmen. In der Altersgruppe der über 75-jährigen trat beispielsweise gar kein ZVV auf. Es wäre aber falsch zu schlussfolgern, dass in dieser Altersgruppe keine ZVVs vorkommen.

Tabelle 3-12: 5-Jahres-Inzidenzrate retinaler Zentralvenenverschlüsse (ZVV) (50)

Altersgruppen	N Gesamt	Anzahl ZVV	In Prozent	p-Wert
43-54 Jahre	1.262	0	0,0	0,10 (Mantel-Haenszel-Test of Trend)
55-64 Jahre	1.049	2	0,2	
65-74 Jahre	931	5	0,5	
≥75 Jahre	351	0	0,0	
Geschlecht	N Gesamt	Anzahl ZVV	In Prozent	p-Wert
Frauen	2.026	4	0,2	1,0 (Fisher's Exact-Test)
Männer	1.567	3	0,2	
Gesamt	3.593	7	0,2	-

Eine neuere Publikation zur *Beaver Dam Eye Study* berichtet eine kumulierte 15-Jahres-Inzidenzrate eines ZVVs von 0,5% (53). In der Altersgruppe der 65- bis 74-jährigen war die Rate mit 1,3% am höchsten. In den anderen Altersgruppen lagen die Raten deutlich unter 0,5%, wie der Abbildung 7 zu entnehmen ist¹². Auch die deutlich höhere Inzidenz des VAV im Vergleich zum ZVV wird deutlich.

¹² Die Werte wurden in der Publikation [Klein et al., (2008)] nur in einer Abbildung gezeigt und nicht explizit angegeben.

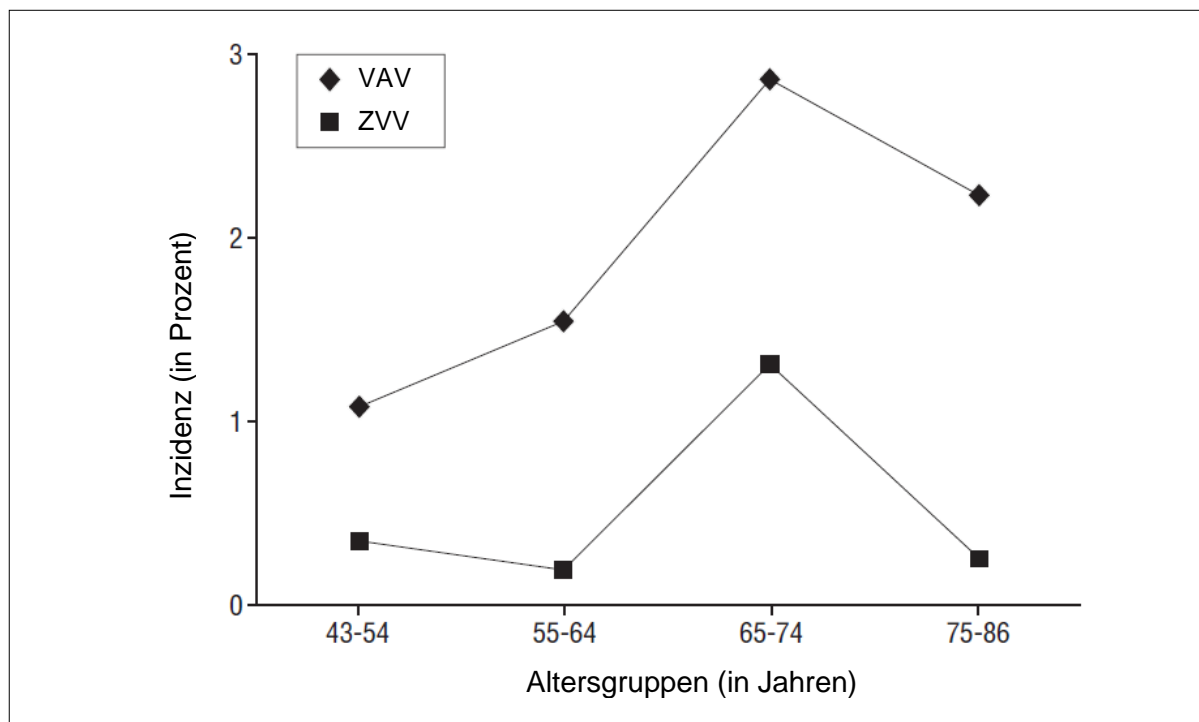


Abbildung 7: 15-Jahres-Inzidenzrate retinaler Venenast- und Zentralvenenverschlüsse (53)

Die *Blue Mountains Eye Study* berichtet von einer 10-Jahres-Inzidenzrate retinaler Venenverschlüsse von 1,6%. Allerdings handelt es sich nur bei einem Viertel davon um Zentralvenenverschlüsse. Die 10-Jahres-Inzidenzrate für ZVVs liegt damit nur bei 0,4% (95% KI: 0,1; 0,7), während sie für VAVs bei 1,2% (95% KI: 0,8; 1,7) liegt (54). Die Verteilung auf verschiedene Altersgruppen wurde in der Publikation explizit nur gemeinsam für ZVVs und VAVs angegeben (siehe Tabelle 3-13), dafür wurde hier zusätzlich die 5-Jahres-Inzidenzrate genannt. Die grafische Darstellung der Verteilung von ZVVs und VAVs innerhalb der Altersgruppen ist Abbildung 8 zu entnehmen. Dort wird deutlich, dass ZVVs in der Altersgruppe <60 Jahren in der Erhebung gar nicht aufgetreten sind. Hier sei erneut darauf hingewiesen, dass dies nicht bedeutet, dass ZVVs in dieser Altersgruppe tatsächlich eine Inzidenzrate von 0 aufweisen.

Tabelle 3-13: 5- und 10-Jahres-Inzidenzrate retinaler Venenverschlüsse (ZVVs und VAVs) in Prozent (54)

Altersgruppe	N Gesamt	5-Jahres-Inzidenz [95% KI]	10-Jahres-Inzidenz [95% KI]	p-Wert
<60 Jahre	749	0,67 [0,08; 1,25]	0,84 [0,17; 1,51]	0,3
60-69 Jahre	962	0,73 [0,19; 1,27]	1,58 [0,72; 2,44]	
>70 Jahre	635	1,73 [0,72; 2,75]	2,69 [1,22; 4,16]	

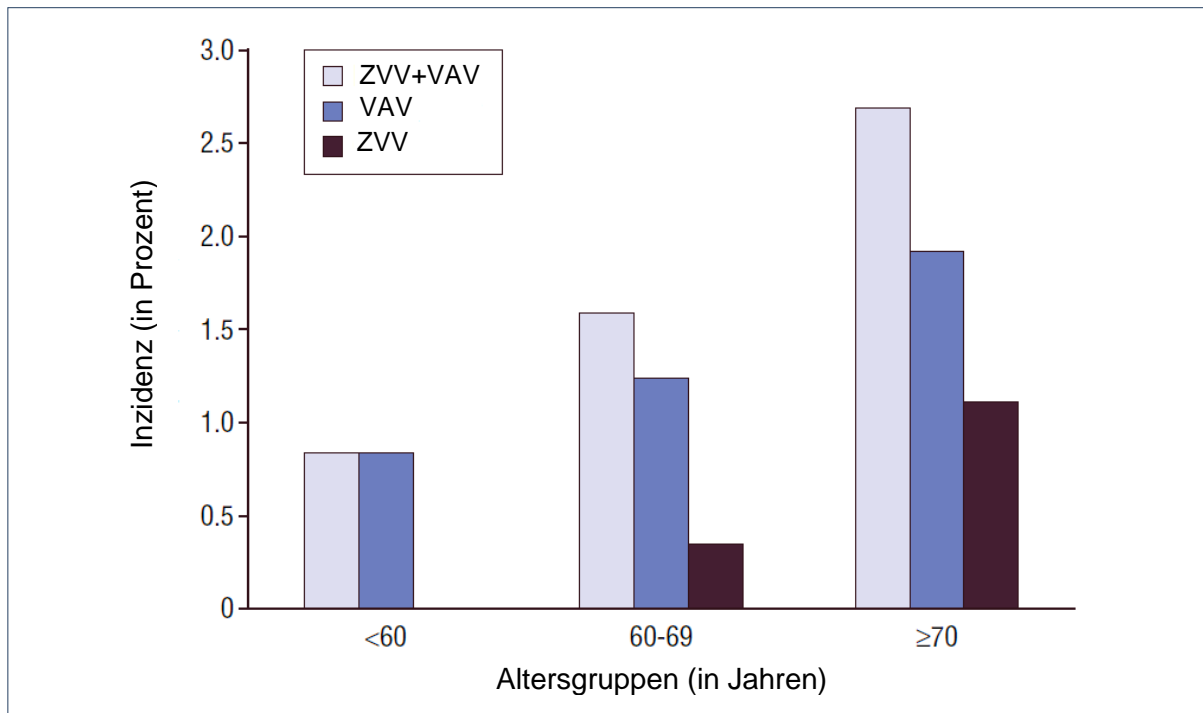


Abbildung 8: 10-Jahres-Inzidenz retinaler Venenverschlüsse nach Altersgruppen (54)

In einer bevölkerungsbezogenen israelischen Studie von David et al. (1988) wurde eine 4-Jahres-Inzidenzrate für retinale Venenverschlüsse von 2,14 pro 1.000 Personen beobachtet. Von den insgesamt 59.472 Menschen über 40 Jahren in der beobachteten Region wurde bei n=89 ein VAV und bei n=39 ein ZVV oder Hemi-ZVV festgestellt. Die entsprechenden 4-Jahres-Inzidenzraten betragen damit 1,50 pro 1.000 Personen für einen VAV bzw. 0,64 pro 1.000 Personen für einen (Hemi-) ZVV (55).

Aufgrund der Tatsache, dass in den verschiedenen gefundenen Studien unterschiedliche Inzidenzzeiträume betrachtet (4 Jahre, 5 Jahre, 10 Jahre, 15 Jahre), unterschiedliche Altersgruppen zusammengefasst und die Ergebnisse zum Teil auch nicht nach ZVV und VAV getrennt angegeben werden, ist die Schätzung einer realistischen Inzidenzrate, welche auf die deutsche Population anwendbar ist, sehr schwierig. Vor allem für die Ermittlung einer 1-Jahres-Inzidenz gibt es keine validen Anhaltspunkte.

Sonstige epidemiologische Besonderheiten

Das rechte und das linke Auge sind insgesamt gleich häufig von einem retinalen Venenverschluss betroffen (6, 53). 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%. Das Risiko am selben Auge erneut einen retinalen Venenverschluss zu erleiden, liegt hingegen nur bei 2,5% (6) (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Risiko für die Entwicklung eines weiteren retinalen Venenverschlusses (6)

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%

Hinsichtlich der Ethnizität wurden beim Zentralvenenverschluss keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Epidemiologie festgestellt. Die Prävalenzraten aufgeteilt nach den Ethnizitäten (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, hispanisch) sind der Abbildung 9 zu entnehmen. Sie stammen aus der gepoolten Analyse von Rogers et al. (2010) und geben keinen deutlichen Hinweis auf ethnische Unterschiede beim Auftreten von Zentralvenenverschlüssen. Dies bedeutet aber nicht, dass es nicht dennoch länderspezifische Unterschiede geben kann. Da nicht nur genetische Prädispositionen eine Rolle bei der Entwicklung von retinalen Venenverschlüssen spielen, sondern auch „Zivilisationskrankheiten“ wie Diabetes mellitus oder Hypertonie, können die landestypischen Lebensgewohnheiten zu Unterschieden in den Erkrankungsraten führen.

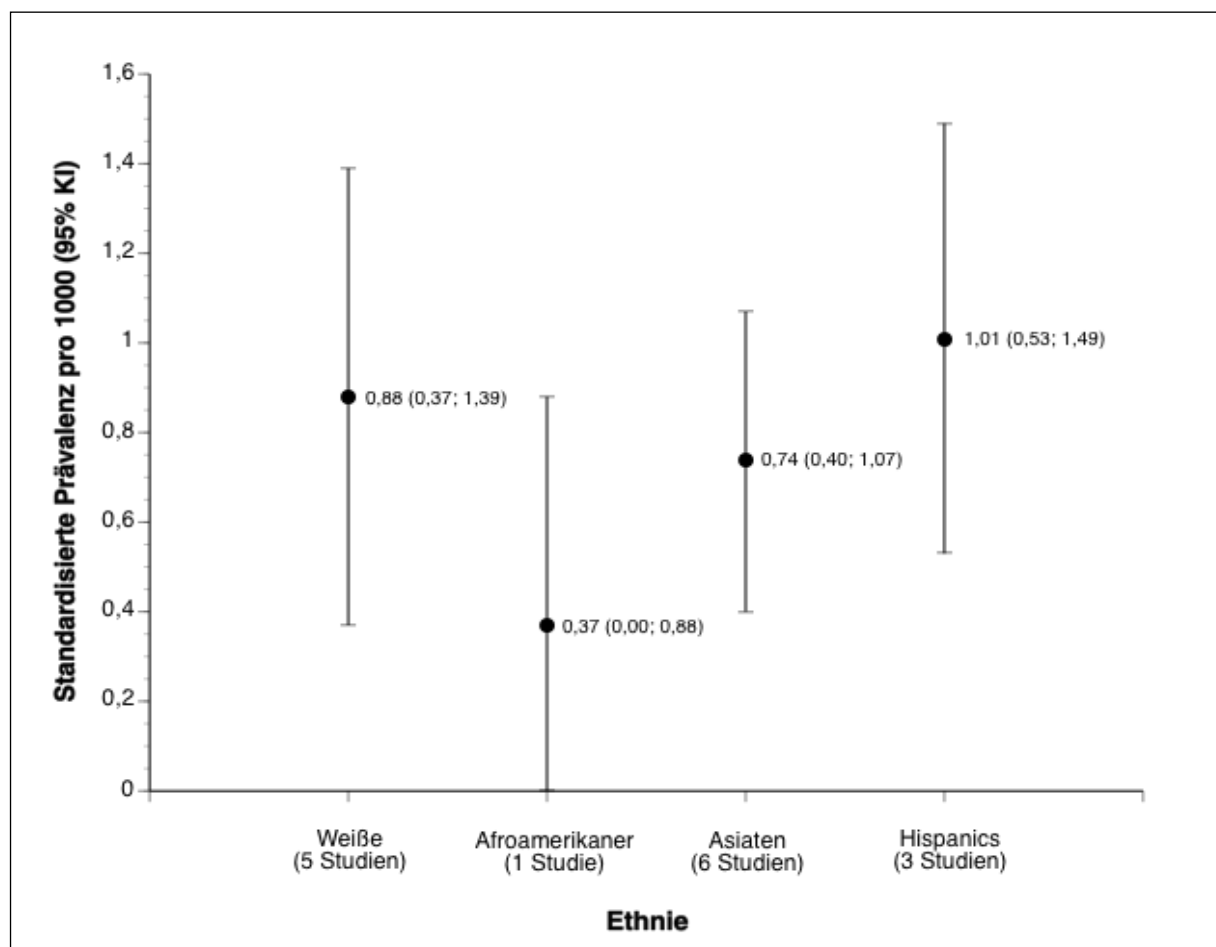


Abbildung 9: Alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenzrate von Zentralvenenverschlüssen nach Ethnizität (51)

Schätzung der aktuellen Prävalenz in Deutschland

Zur Abschätzung der aktuellen Prävalenz des Makulaödems infolge eines ZVV in Deutschland wird auf die zusammenfassende Untersuchung von Rogers et al. (2010) zurückgegriffen, da diese auf insgesamt 15 internationalen Studien basiert und zudem mit dem Publikationsjahr 2010 die aktuellste Veröffentlichung zur Prävalenz des retinalen Venenverschlusses darstellt. Bereits in Abbildung 6 wurden die gepoolten rohen Prävalenzraten nach Altersgruppe und Geschlecht differenziert präsentiert, die sich grundsätzlich für eine Berechnung der Prävalenz in Deutschland eignen. Allerdings weisen diese aus mehreren Gründen auch Limitationen auf.

So ist in der Übersichtsarbeit von Rogers et al. (2010) beispielsweise auffällig, dass die Prävalenzraten – wie bereits erwähnt – je nach Inkludierung von 11 oder 15 Studien schwanken. Bei Einbezug aller 15 Studien liegt die Prävalenz mit 0,65 deutlich niedriger als bei Einbezug von nur 11 Studien mit 0,80 (siehe Tabelle 3-15). Die nach Altersgruppen und Geschlecht differenzierten Rohdaten berücksichtigen allerdings nur 11 Studien und stellen demnach tendenziell höhere Prävalenzraten dar.

Tabelle 3-15: Gegenüberstellung der Prävalenzraten aus Rogers et al. (2010) je nach Einschluss von 11 oder 15 Studien

Geschlecht	Prävalenzrate pro 1.000 Personen [95% KI]	
	Einschluss von 15 (von 15) Studien	Einschluss von 11 (von 15) Studien
Männer	0,58 [0,35; 0,80]	0,71 [0,43; 0,99]
Frauen	0,72 [0,50; 0,93]	0,89 [0,61; 1,16]
Gesamt	0,65 [0,49; 0,80]	0,80 [0,61; 0,99]

Darüber hinaus ist auffällig, dass die in die Übersichtsarbeit einbezogenen Studien aus Europa (EUREYE-Study und Rotterdam-Study) mit 0,42 bzw. 0,39 im Vergleich zu den anderen Studien relativ kleine Prävalenzraten berichten (56-58)¹³. Dies ist als Hinweis darauf zu werten, dass die Prävalenzraten in Deutschland vermutlich geringer sind als die durchschnittlichen Prävalenzraten, die aus den internationalen Studien aus den USA, Asien und Europa ermittelt wurden.

Multipliziert man nun die nach Altersgruppen differenzierten Prävalenzraten mit den aktuellen Bevölkerungszahlen Deutschlands in den jeweiligen Gruppen (59)¹⁴, ergibt sich eine Anzahl von 76.350 Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV (siehe Tabelle 3-16). Diese Zahl stellt eine Überschätzung dar und ist daher als Obergrenze zu interpretieren.

¹³ Die Prävalenzraten sind nicht den Publikationen zur EUREYE Study und zur Rotterdam Study selbst zu entnehmen, sondern wurden von den Autoren Rogers et al. (2010) im Rahmen der zusammenfassenden Untersuchungen direkt bei den Autoren Augood et al. (2004) (EUREYE Study) bzw. van Leeuwen et al. (2003) (Rotterdam Study) angefragt.

¹⁴ Zum genauen Vorgehen bei der Ermittlung der Bevölkerungszahlen in den Altersgruppen siehe Abschnitt 3.2.5 (Beschreibung der Informationsbeschaffung).

Tabelle 3-16: Maximale Prävalenz des Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses in Deutschland im Jahr 2013 nach Altersgruppen

2013	Gesamt		
Alter in Jahren	Bevölkerung in Tsd.	Prävalenz pro 1.000	Absolute Prävalenz
30-39	9.663	0	0
40-49	12.545	0,27	3.387
50-59	12.546	0,69	8.657
60-69	9.165	1,67	15.306
70-79	8.629	2,87	24.765
≥80	4.455	5,44	24.235
Gesamt	57.003	-	76.350

Um ergänzend zu einer plausiblen Untergrenze zu kommen, bietet sich die Verwendung eines Durchschnittswerts der Prävalenzraten der beiden europäischen Studien EUREYE Study (56) und Rotterdam Study (57, 58) an. Diese Daten haben den Vorteil, dass sie repräsentativer für die Situation in Deutschland sind, allerdings haben sie den Nachteil, dass sie nicht nach Altersgruppe und Geschlecht differenziert angegeben wurden. Es ist lediglich eine geschlechts- und altersstandardisierte Prävalenzrate verfügbar. Die Standardisierung erfolgte für die Weltbevölkerung über 30 Jahren im Jahr 2008. Diese Bevölkerungsstruktur ist allerdings nur bedingt repräsentativ für die aktuelle deutsche Bevölkerung. Die berichteten Prävalenzraten von 0,42 (EUREYE Study) und 0,39 (Rotterdam Study) können zu einer durchschnittlichen Prävalenzrate von 0,4 gerundet werden. Multipliziert man diese mit der Bevölkerungsanzahl Deutschlands von Personen ab 30 Jahren im Jahr 2013 ergibt sich folgende Rechnung: $57.003.000 \times 0,4 / 1000 = 22.800$.

Bezüglich der Prävalenz des Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses in Deutschland im Jahr 2013 kann also von mindestens 22.800 und maximal 76.350 Patienten ausgegangen werden, wobei die Anzahl von 22.800 als eine plausiblere Schätzung gewertet wird.

Schätzung der aktuellen Inzidenz in Deutschland

Zur Berechnung der Inzidenz des Makulaödems infolge eines ZVV in Deutschland wird aufgrund des Mangels an aktuelleren, valideren bzw. deutschen Referenzen auf die 5-Jahres-Inzidenzraten aus der *Beaver Dam Eye Study* von Klein et al. (2000) zurückgegriffen (siehe Tabelle 3-12). Die Raten werden analog wie bei der Schätzung der Prävalenz mit den aktuellen Bevölkerungszahlen Deutschlands in den jeweiligen Altersgruppen multipliziert (59). Auf die Differenzierung nach Geschlecht muss verzichtet werden, da die Inzidenzraten dafür nicht vorliegen. Es wird aber ohnehin angenommen, dass kein bzw. kein großer Unterschied hinsichtlich der Inzidenz zwischen den beiden Geschlechtern besteht. Eine große Einschränkung stellt allerdings die Tatsache dar, dass in der Altersgruppe <55 sowie >74 Jahren die Inzidenzraten 0% betragen. Dies ist auf den im Verhältnis zur Seltenheit der

Erkrankung zu kleinen Umfang der epidemiologischen Erhebung zurückzuführen und führt in der Folge zu einer Unterschätzung der Inzidenz innerhalb dieser Altersgruppen. Da die Studie nur die epidemiologische Situation in den USA abbildet, ist ihre Übertragbarkeit auf Deutschland aber grundsätzlich zu hinterfragen.

Die Inzidenzen sind nach Altersgruppen aufgeteilt der Tabelle 3-17 zu entnehmen. Demnach ist davon auszugehen, dass innerhalb der letzten 5 Jahre etwa 65.000 Personen neu an einem Makulaödem infolge eines ZVV erkrankt sind. Teilt man diese Zahl durch 5, um die Inzidenz innerhalb eines Jahres abzuschätzen, so liegt diese bei etwa 13.000 Personen. Es sei darauf verwiesen, dass diese Zahlen mit großer Unsicherheit behaftet sind und lediglich eine Annäherung an die tatsächlichen Zahlen darstellen.

Tabelle 3-17: Geschätzte 5- und 1-Jahres-Inzidenz des Makulaödems infolge eines ZVV in Deutschland im Jahr 2013

2013	Bevölkerung in Tsd.	5-Jahres-Inzidenzrate in %	5-Jahres-Inzidenz	1-Jahres-Inzidenz
43-54 Jahre	16.229	0,0	0	0
55-64 Jahre	10.932	0,2	21.864	4.373
65-74 Jahre	8.710	0,5	43.550	8.710
≥75 Jahre	8.369	0,0	0	0
Gesamt			65.414	13.083

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland

Da es sich 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 von Personen, die an einem Makulaödem infolge eines ZVV leiden, auszugehen. Allerdings kann dieser aufgrund des Mangels an Daten nicht genau quantifiziert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Aflibercept (Eylea®)	ca. 20.145

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird auf die oben durchgeführte Schätzung bezüglich der prävalenten Patienten zurückgegriffen. Es wurde eine Untergrenze von 22.800 Patienten ermittelt, die im Vergleich zur ermittelten Obergrenze von 76.350 als realistischer eingeschätzt wird und die epidemiologische Situation in Deutschland vermutlich treffender abbildet. Die Obergrenze stellt aufgrund der bereits zuvor genannten Limitationen für Deutschland eine starke Überschätzung dar. Die Untergrenze hingegen stellt vermutlich nur eine leichte Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz in Deutschland dar, da die der Berechnung zugrunde liegenden Prävalenzraten durch europäische Studien ermittelt wurden. Zudem umfasst die Zielpopulation nicht die Gesamtheit der prävalenten Patienten, da einige aufgrund der in der Fachinformation genannten Gegenanzeigen (z. B. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Aflibercept oder einen der sonstigen Bestandteile, eine bestehende oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektion oder bestehende schwere intraokuläre Entzündung) nicht mit Aflibercept behandelt werden können. Daher stellen die 22.800 Patienten vermutlich eine adäquate Annäherung an die tatsächliche, aber nicht genau ermittelbare Zielpopulation dar.

Unter der Annahme, dass 88,35% der Patienten GKV-versichert sind (60), ergibt sich die folgende Rechnung: $22.800 \times 0,8835 = 20.143,8$. Daher wird von einer Anzahl von ca. 20.145 GKV-Patienten in der Zielpopulation ausgegangen.

Berechnet man die jährlich neu hinzukommenden Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV in der GKV, so muss die geschätzte Inzidenz für das Jahr 2013 (siehe Tabelle 3-17) entsprechend mit den 88,35% multipliziert werden, sodass sich die folgende Rechnung ergibt: $13.083 \times 0,8835 = 11.558,83$. Es wird also mit jährlich etwa 11.560 Patienten, die neu an einem Makulaödem infolge eines ZVV erkranken, in der GKV gerechnet.

Die berechneten Zahlen gelten für das Jahr 2013 und werden in den darauf folgenden Jahren aufgrund der zunehmenden Alterung der Gesellschaft leicht steigen.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit

unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: 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®)	Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss	nicht quantifizierbar	20.145

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Behandlung mit Aflibercept kommen alle Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses in Frage. Wie in der Begründung zu Tabelle 3-18 dargestellt, besteht die Zielpopulation in der GKV aus ca. 20.145 Patienten. Da alle Patienten von der guten und langen Wirksamkeit von Aflibercept profitieren können, besteht der Zusatznutzen entsprechend auch für alle Patienten.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als nicht quantifizierbar eingestuft. Die ausführliche Begründung dafür findet sich in Modul 4. Im Folgenden sei eine Zusammenfassung gegeben.

Auf Basis des indirekten Vergleichs der Zulassungsstudien ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab (siehe Abschnitt 4.4.2 in Modul 4), da bei allen patientenrelevanten Endpunkten ein qualitativer (numerischer) Zusatznutzen unter der Therapie mit Aflibercept gegenüber Ranibizumab bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV gezeigt werden konnte. Obwohl der indirekte Vergleich keine signifikanten Effektschätzer aufwies, hat Aflibercept durchgehend bei allen patientenrelevanten Endpunkten einen Vorteil gegenüber Ranibizumab gezeigt. Dieser Zusatznutzen besteht in Folgendem:

1. Größerer Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben, ermittelt gemäß ETDRS-Protokoll;
2. Größere mittlere Verbesserung der Sehschärfe, gemessen als BCVA gemäß ETDRS-Protokoll nach 24 Wochen;
3. Größere mittlere Verbesserung der visusbasierten Lebensqualität, quantifiziert als Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen.

Die Entwicklung der Sehschärfe ist direkt patientenrelevant und bildet die Morbidität im Sinne der Grunderkrankung ab. Daher führt die Behandlung mit Aflibercept gegenüber Ranibizumab zu einer qualitativ größeren Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß § 3, Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung – Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.

Daher ist BAYER der Überzeugung, dass ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen der Therapie mit Aflibercept gegenüber Ranibizumab bezüglich der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV bei erwachsenen Patienten besteht.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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 bei PubMed bzw. MEDLINE sowie Internetsuchen (z. B. Google Scholar) durchgeführt. Die Informationen zum Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 wurden schließlich aus diversen nationalen und internationalen Fachpublikationen und Fachbüchern, den Stellungnahmen der deutschen Fachgesellschaften sowie den Fachinformationen entnommen. Diese sind in den Quellenangaben in Abschnitt 3.2.6 aufgelistet.

Für die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4:

Um Informationen bezüglich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung zu gewinnen, wurden orientierende und strukturierte Recherchen bei PubMed bzw. MEDLINE sowie Google Scholar durchgeführt. Zudem erfolgte eine Handsuche in den Quellen der dadurch gefundenen Publikationen.

Die Bevölkerungszahlen aus Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17 wurden aus der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts gewonnen (59). Dazu wurden am 08.04.2013 folgende Abfragen der GENESIS-Datenbank durchgeführt.

Für die Bevölkerungszahlen 2013:

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-jährige“ bis „100 Jahre und mehr“

Merkmal:	Geschlecht (GES)
Auswahl:	„männlich“ und „weiblich“
Merkmal:	Stichtag (STAG)
Auswahl:	31.12.2013

Die generierten Zahlen wurden zur Berechnung jeweils in Altersgruppen (Prävalenz: 30-39 Jahre, 40-49 Jahre, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre, 70-79 Jahre, ≥ 80 Jahre; Inzidenz: 43-54 Jahre, 55-64 Jahre, 65-74 Jahre, ≥ 75 Jahre) zusammengefasst, da für diese Altersgruppen jeweils separate Prävalenz- bzw. Inzidenzraten zur Verfügung standen.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Grehn F. Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges. Augenheilkunde 2012. p. 3-15.
2. Grehn F. Netzhaut. Augenheilkunde 2012. p. 213-71.
3. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. European heart journal. 2013;34(17):1270-8. Epub 2013/02/13.
4. Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins. The EPMA journal. 2010;1(2):253-61. Epub 2011/01/25.
5. Browning DJ, Fraser CM. Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. Ophthalmology. 2004;111(6):1196-200. Epub 2004/06/05.
6. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. Indian J Ophthalmol. 1994;42(3):109-32.
7. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. Progress in retinal and eye research. 2005;24(4):493-519. Epub 2005/04/23.
8. McAllister IL. Central retinal vein occlusion: a review. Clinical & experimental ophthalmology. 2012;40(1):48-58. Epub 2011/10/19.
9. Taylor AW, Sehu W, Williamson TH, Lee WR. Morphometric assessment of the central retinal artery and vein in the optic nerve head. Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie. 1993;28(7):320-4. Epub 1993/12/01.
10. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. 1981. Retina (Philadelphia, Pa). 2005;25(5 Suppl):27-55. Epub 2005/07/29.
11. Williamson TH. A "throttle" mechanism in the central retinal vein in the region of the lamina cribrosa. The British journal of ophthalmology. 2007;91(9):1190-3. Epub 2006/09/29.
12. Kang MH, Balaratnasingam C, Yu PK, Morgan WH, McAllister IL, Cringle SJ, et al. Morphometric characteristics of central retinal artery and vein endothelium in the

- normal human optic nerve head. Investigative ophthalmology & visual science. 2011;52(3):1359-67. Epub 2010/11/13.
13. Deutsche Seniorenliga e.V. Retinaler Venenverschluss - Teil 1. 2013; Available from: <http://www.altersblindheit-vermeiden.de/venenverschluss1.php>.
 14. Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. Ophthalmology. 2013;120(1):106-14. Epub 2012/10/04.
 15. Kiire CA, Chong NV. Managing retinal vein occlusion. BMJ. 2012;344:e499. Epub 2012/03/01.
 16. London NJ, Brown G. Update and review of central retinal vein occlusion. Current opinion in ophthalmology. 2011;22(3):159-65. Epub 2011/04/05.
 17. 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.
 18. Setlur VJ, Parikh JG, Rao NA. Changing causes of enucleation over the past 60 years. Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2010;248(4):593-7.
 19. Evans K, Wishart PK, McGalliard JN. Neovascular complications after central retinal vein occlusion. Eye (London, England). 1993;7(4):520-4.
 20. Lattanzio R, Gimeno AT, Parodi MB, Bandello F. Retinal Vein Occlusion: Current Treatment. Ophthalmologica. 2011;225(3):135-43.
 21. Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. Venöse retinale Verschlüsse. Ophthalmologie. 2003;100(7):561-77.
 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 Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, Stand: 30.04.2010. Ophthalmologie. 2010;107(6):583-96.
 23. Rehak J, Rehak M. Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. Current eye research. 2008;33(2):111-31.
 24. 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.
 25. Röschl D. Niedermokulares und unfraktioniertes Heparin in der Therapie venöser retinaler Verschlüsse - Eine retrospektive Analyse: Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; 2011.
 26. Deutsche Seniorenliga e.V. Querschnitt des Auges mit Darstellung der Venen. 2013; Available from: <http://www.altersblindheit-vermeiden.de/images/venenverschluss1.png>.
 27. CVOS-Group (The Central Vein Occlusion Study Group). Baseline and Early Natural History Report. Arch Ophthalmol. 1993;111(8):1087-95.

28. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1990;110(2):118-23.
29. CVOS-Group (The Central Vein Occlusion Study Group). Natural History and Clinical Management of Central Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):486-91.
30. Degenring RF, Kreissing I, Jonas JB. Intravitreales Triamceton nach retinalem Venenverschluss. *Spektrum Augenheilkd.* 2003;17(6):263-5.
31. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1124-33.
32. Wroblewski JJ, Wells JA, Adamis AP, Buggage RR, Cunningham ET, Goldbaum M, et al. Pegaptanib Sodium for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(4):374-80.
33. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA], Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG]. Die Behandlung des Verschlusses einer Netzhautvene [Augenvenenthrombose]. Patienteninformation "Klarheit schaffen! Ihre Augenärzte". 2011.
34. Novartis. Fachinformation: LUCENTIS® 10 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 07/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
35. Campochiaro PA. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusions. *Ophthalmologica.* 2012;227 Suppl 1:30-5. Epub 2012/04/25.
36. Figueroa MS, Contreras I. Potential anti-vascular endothelial growth factor therapies for central retinal vein occlusion. *Drugs.* 2012;72(16):2063-71. Epub 2012/10/16.
37. Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009510. Epub 2013/02/27.
38. Allergan. Fachinformation: OZURDEX® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator, Stand der Information: 05/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
39. 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: 07.06.2012. *Ophthalmologie.* 2012;109(8):818-31.
40. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology.* 2012;119(5):1024-32. Epub 2012/03/24.
41. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results from the Phase 3 COPERNICUS Study. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(3):429-37.

42. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik J-F, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97:278-84.
43. Evoy KE, Abel SR. Aflibercept: Newly Approved for the Treatment of Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (June). *The Annals of pharmacotherapy*. 2013. Epub 2013/05/16.
44. Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, et al. Short-Term Outcomes of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Eyes Previously Treated With Other Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Am J Ophthalmol*. 2013. Epub 2013/05/15.
45. Patel KH, Chow CC, Rathod R, Mieler WF, Lim JJ, Ulanski LJ, 2nd, et al. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye (London, England)*. 2013;27(5):663-8. Epub 2013/04/06.
46. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JJ, Sobrin L, Elliott D, et al. Conversion to Aflibercept For Chronic Refractory Or Recurrent Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013. Epub 2013/05/15.
47. Thomas M, Mousa SS, Mousa SA. Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2013;7:495-501. Epub 2013/03/19.
48. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 08/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1265123005>.
49. 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. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien, Stand: Dezember 2012. *Ophthalmologe*. 2012;109(8):818-31.
50. Klein R, K. KBE, Moss SE, Meuer SM. The Epidemiology of Retinal Vein Occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:133-41.
51. 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.
52. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and Associations of Retinal Vein Occlusion in Australia. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1243-7.
53. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15-Year Cumulative Incidence of Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(4):513-8.
54. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-Year Incidence of Retinal Vein Occlusion in an Older Population. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):726-32.

55. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of Retinal Vein Occlusion and Its Association with Glaucoma and Increased Intraocular Pressure. *Ophthalmologica*. 1988;197(2):69-74.
56. 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.
57. 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. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(7):519-26.
58. 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.
59. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Tabellen-Code 12421-0002, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung: 1-W1, Altersjahre: 30 bis 100 und mehr Jahre, Geschlecht: männlich und weiblich, Stichtag: 31.12.2013. 2013; Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=24C8D94ED7BE46CEB9FF2F35D265F60C.tomcat_GO_2_1?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=12421-0002&levelindex=1&levelid=1372682259925&index=2.
60. Statistisches Bundesamt. Sozialeistungen - Angaben zur Krankenversicherung (Ergebnisse des Mikrozensus) 2011, Fachserie 13 Reihe 1.1. 2012; Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/KrankenversicherungMikrozensus2130110119004.pdf?__blob=publicationFile.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Aflibercept (Eylea®)	Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV	kontinuierlich/ verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: 0-12	1
Ranibizumab (Lucentis®)	Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV	kontinuierlich/ verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: 0-12	1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bezeichnung der Population/Patientengruppe

Die hier relevante Population/Patientengruppe für Eylea® bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie bilden alle Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV.

Aflibercept (Eylea®)

Der genaue Text bezüglich des Anwendungsgebietes in dieser Indikation für Eylea® lautet gemäß der Fachinformation wie folgt: „Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV)“ (1).

Ranibizumab (Lucentis®)

Die Fachinformation von Lucentis® definiert das Anwendungsgebiet in der hier relevanten Indikation wörtlich wie folgt: „Lucentis® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss“ (2). Damit ist Lucentis® im Gegensatz zu Eylea® auch für Venenastverschlüsse zugelassen und die in der Fachinformation Lucentis® enthaltenden Angaben gelten gleichermaßen für Patienten mit Makulaödem aufgrund eines Zentralvenen- sowie aufgrund eines Venenastverschlusses.

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 sich der funktionelle und morphologische Befund im Verlauf der ersten drei Injektionen nicht verbessert, wird eine Fortführung der Behandlung nicht empfohlen. Die monatliche Behandlung wird fortgeführt bis der funktionelle und morphologische Befund bei drei aufeinander folgenden monatlichen Verlaufskontrollen stabil ist. Danach sollte erneut abgeklärt werden, ob eine Weiterbehandlung erforderlich ist. Unter Aufrechterhaltung des funktionellen und morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall bei Bedarf schrittweise verlängert werden. Wenn die Behandlung unterbrochen wurde, sollte der funktionelle und morphologische Verlauf weiter kontrolliert werden. Wenn sich dieser verschlechtert, sollte die Behandlung wiederaufgenommen werden. Generell sollten Verlaufskontrollen zu den Injektionsterminen erfolgen. Während der Verlängerung der Behandlungsintervalle bis zum Therapieende sollten Kontrolltermine durch den behandelnden Arzt basierend auf dem individuellen Ansprechen des Patienten festgesetzt werden, diese können häufiger sein als die Injektionstermine“ (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®)

Der Behandlungsmodus von Lucentis® richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation, die folgendermaßen lauten: „Die Behandlung erfolgt monatlich und wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Stellt sich über den Verlauf der ersten 3 Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe ein, ist eine Weiterbehandlung nicht zu empfehlen. Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge [...] eines Makulaödems aufgrund

eines RVV festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.“ (2)

Der beschriebene Turnus stellt damit ebenfalls einen sowohl kontinuierlichen als auch verlaufsabhängigen Behandlungsmodus dar. Auch hier wird für die ersten 3 Monate ein monatliches Injektionsintervall beschrieben, das im weiteren Verlauf nur bei stabilem Visus unterbrochen werden soll. Kommt es zum Visusabfall, so sollen erneut Injektionen vorgenommen werden.

Anmerkung

Die Einordnung beider Schemata als kontinuierlich und verlaufsabhängig soll nicht bedeuten, dass der Behandlungsmodus beider Therapien identisch ist. Während bei Eylea® eine Verlängerung des injektionsfreien Intervalls ohne Visusverlust angestrebt wird, sehen die Angaben in der Fachinformation von Lucentis® erneute Injektionen erst bei bereits eingetretenem Visusverlust vor. Ein weiterer Unterschied zu Lucentis® besteht darin, dass bei Eylea® die Fortführung der Therapie vom morphologischen und funktionellen Befund abhängig ist, wohingegen bei Lucentis® als einziger funktioneller Parameter der Visusverlust relevant ist. Zudem kann es bezüglich der Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen zu größeren Unterschieden kommen. Während bei der Therapie mit Lucentis® durchgehend monatliche Kontrollen notwendig sind, können die Abstände zwischen den Kontrolluntersuchungen bei der Therapie mit Eylea® nach Ermessen des Arztes verlängert werden, wodurch es zu selteneren Arztbesuchen kommt.

Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr

Aflibercept (Eylea®)

Die Anzahl an Eylea®-Behandlungen pro Patient pro Jahr kann wegen der Individualität der Behandlung nicht genau quantifiziert werden. Daher werden Spannen gebildet.

Untergrenze: Im ersten Jahr kommt es aufgrund der vorgesehenen Initialphase zu mindestens 3 Injektionen. Sollten die visusbezogenen und morphologischen Kriterien dafür sprechen, dass in den auf die dreimonatige Initialphase folgenden Monaten keine weitere Injektionen nötig sind, so bilden 3 Injektionen die theoretische Untergrenze an Behandlungen im ersten Jahr. Für die Folgejahre kommt es aufgrund der möglichen Verlängerung des Injektionsintervalls auf über ein Jahr zu einer Untergrenze von 0 Injektionen pro Jahr.

Obergrenze: Da das Injektionsintervall einen Monatsrhythmus vorsieht, wenn die Intervalle nicht verlängert werden, liegt die theoretische Obergrenze bei zwölf Injektionen. Diese gilt sowohl für das erste Jahr als auch für die Folgejahre.

Ranibizumab (Lucentis®)

Auch die Anzahl an Lucentis®-Behandlungen pro Patient pro Jahr kann wegen der Individualität der Behandlung nicht genau quantifiziert werden. Daher werden hier ebenfalls Spannen gebildet.

Untergrenze: Im ersten Jahr kommt es aufgrund der vorgesehenen Initialphase auch hier zu mindestens 3 Injektionen. Sollte der Visus im Anschluss stabil bleiben, sind keine weiteren Injektionen erforderlich, wodurch die theoretische Untergrenze bei 3 Injektionen im ersten Jahr liegt. Für die Folgejahre ergibt sich bei Lucentis® aufgrund der Möglichkeit, die Injektionen auszusetzen bis es zu einer Verschlechterung der Sehfähigkeit kommt, ebenfalls eine Untergrenze von 0 Injektionen.

Obergrenze: Die Obergrenze bilden 12 Injektionen pro Jahr, da das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen einen Monat nicht unterschreiten soll. Diese Grenze gilt sowohl für das erste Jahr als auch für die Folgejahre.

Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)

Anders als im Nutzendossier zu Aflibercept bei neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration, welches BAYER bereits eingereicht hat (3), werden im vorliegenden Dossier unter dem Terminus „Behandlung“ lediglich jene Arztbesuche verstanden, bei 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. Da der G-BA dies in seinem Beschluss zu Aflibercept bei neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration aber nicht berücksichtigt hat (4), wird hier analog zum G-BA-Beschluss vorgegangen und als Behandlungsdauer je Behandlung nur ein Tag angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Aflibercept (Eylea®)	Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV	Erstes Jahr: 3-12 Tage Folgejahre: 0-12 Tage
Ranibizumab (Lucentis®)	Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV	Erstes Jahr: 3-12 Tage Folgejahre: 0-12 Tage

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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).

Für Aflibercept wurde in der aktuellen amtlichen deutschen Fassung 2013 des ATC-Index mit DDD-Angaben noch keine DDD festgelegt (5), da diese bereits im Dezember 2012 erstellt wurde, kurz nachdem Aflibercept (Eylea®) die Zulassung erhalten hatte. In der Version vom April 2013 ist für Aflibercept dann aber die DDD mit 0,018 DE angegeben (6). Für

Ranibizumab liegen ebenfalls amtliche deutsche DDD vom WiDO bzw. DIMDI vor. Diese werden mit 0,036 DE beziffert (5).

Multipliziert man diese Angaben mit 365 Tagen, so entsteht ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 6,57 DE (=0,018 DE x 365 Tage) bei Anwendung von Aflibercept (Eylea[®]) bzw. 13,14 DE (=0,036 DE x 365 Tage) bei Anwendung von Ranibizumab (Lucentis[®]). Wie im Dossier zu Aflibercept (Eylea[®]) bei neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration auch, wurden die Werte auf 6,5 DE bzw. 13 DE gerundet. Dies entspricht der Intention des ATC-DDD Systems, da die Werte 0,018 DE bzw. 0,036 DE selbst durch die Rundung der berechneten Werte

- 6,5 DE : 365 Tage = 0,0178... DE bzw.
- 13 DE : 365 Tage = 0,0356... DE entstanden sind.

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹⁵
Aflibercept (Eylea [®])	Eylea [®] 40mg/ml Injektionslösung Durchstechflasche AVP: 1.136,22 €	1.081,02 €
Ranibizumab (Lucentis [®])	Lucentis [®] 10mg/ml Injektionslösung Durchstechflasche AVP: 1.262,96 €	1.201,74 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

¹⁵ Es werden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte zum Zeitpunkt des G-BA Beschlusses zugrunde gelegt.

Kosten für Aflibercept

Für Eylea® ist nur eine Darreichungsform verfügbar, die Durchstechflasche Eylea® mit 40mg/ml Injektionslösung. Der Apothekenabgabepreis beträgt laut Lauer-Taxe 1.136,22 € für eine Durchstechflasche und somit für eine Anwendung.

Nach Abzug gesetzlicher Rabatte (Pflichtrabatt der Apotheke laut § 130 SGB V: 1,80 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 53,40 €) betragen die Kosten für Eylea® 1.081,02 € pro Anwendung.

Kosten für Ranibizumab

Für Lucentis® gibt es ebenfalls nur eine Darreichungsform, die Durchstechflasche Lucentis® mit 10mg/ml Injektionslösung. Der Apothekenabgabepreis beträgt laut Lauer-Taxe 1.262,96 € für eine Durchstechflasche und somit für eine Anwendung.

Nach Abzug gesetzlicher Rabatte (Pflichtrabatt der Apotheke laut § 130 SGB V: 1,80 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 59,42 €) betragen die Kosten für Lucentis® 1.201,74 € pro Anwendung.

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 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: 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®)	Patienten mit Makulaödem nach ZVV	Visuskontrollen/ Verlaufsuntersuchungen	nicht quantifizierbar	Erstes Jahr 3-12 Folgejahre: 0-12
		intravitreale Injektionen	1x je Behandlung	Erstes Jahr 3-12 Folgejahre: 0-12
		postoperative Kontrollen	1x je Behandlung	Erstes Jahr 3-12 Folgejahre: 0-12
Ranibizumab (Lucentis®)	Patienten mit Makulaödem nach ZVV	Visuskontrollen	1x je Monat	Erstes Jahr 12 Folgejahre: 12
		intravitreale Injektionen	1x je Behandlung	Erstes Jahr 3-12 Folgejahre: 0-12
		postoperative Kontrollen	1x je Behandlung	Erstes Jahr 3-12 Folgejahre: 0-12

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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 für Aflibercept

Visuskontrollen/Verlaufsuntersuchungen:

Bezüglich der zusätzlich durchzuführenden Untersuchungen heißt es in der Fachinformation zu Aflibercept: „Wenn die Behandlung unterbrochen wurde, sollte der funktionelle und morphologische Verlauf weiter kontrolliert werden. Wenn sich dieser verschlechtert, sollte die Behandlung wiederaufgenommen werden. Generell sollten Verlaufskontrollen zu den Injektionsterminen erfolgen. Während der Verlängerung der Behandlungsintervalle bis zum Therapieende sollten Kontrolltermine durch den behandelnden Arzt basierend auf dem individuellen Ansprechen des Patienten festgesetzt werden, diese können häufiger sein als die Injektionstermine.“ (1). Unter die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen damit sowohl Visuskontrollen als auch morphologische Untersuchungen, z. B. die optische Kohärenztomographie (*Optical Coherence Tomography, OCT*). Da die Verlaufsuntersuchungen auch häufiger als die Injektionen erfolgen können, kann die Anzahl nicht je Episode/Zyklus/Behandlung quantifiziert werden. Gleichwohl kann für die Betrachtung eines Jahres eine Spanne gebildet werden, die bei 3-12 Kontrolluntersuchungen im ersten Jahr sowie 0-12 Kontrolluntersuchungen in den Folgejahren liegen kann.

Intravitreale Injektionen:

Aflibercept muss intravitreal (IVT) injiziert werden. Wenngleich für die Behandlungskosten der intravitrealen Injektionen derzeit keine Abrechnungsziffer vorliegt, so ist es doch eine GKV-Leistung, die von der GKV zumeist über Selektivverträge erstattet wird, die aber einschlägigen Urteilen zufolge¹⁶ auch auf Antrag direkt erstattet werden muss. Da die Behandlungskosten der intravitrealen Injektionen immer bei Gabe von Aflibercept anfallen, ist dies 3-12 Mal im ersten Jahr bzw. 0-12 Mal in den Folgejahren der Fall.

Postoperative Kontrollen:

In der Fachinformation zu Aflibercept heißt es, dass die Patienten unmittelbar nach der intravitrealen Injektion auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden sollten (1), um eventuell auftretende, durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen, wie z. B. eine Infektion, frühzeitig behandeln zu können. Das bedeutet, dass es im Anschluss an die intravitreale Injektion immer zu Nachuntersuchungen kommt. Je nach Anzahl der Injektionen ergibt sich, dass im ersten Jahr 3-12 und in den Folgejahren 0-12 postoperative Kontrollen erforderlich sind.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Ranibizumab***Visuskontrollen:***

Für die Anwendung von Ranibizumab sind entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation durchgängig monatliche Visuskontrollen erforderlich, auch in den Zeiträumen, in denen keine Injektionen erfolgen. Dadurch ergibt sich eine Anzahl von 1 Visuskontrolle je Monat und dadurch 12 Visuskontrollen sowohl im ersten Behandlungsjahr als auch in den Folgejahren.

Intravitreale Injektionen:

Auch Ranibizumab muss intravitreal injiziert werden. Hinsichtlich der Erstattung der Behandlungskosten der intravitrealen Injektionen gilt das gleiche wie für Aflibercept. Da die Behandlungskosten der intravitrealen Injektionen immer bei Gabe von Ranibizumab anfallen, ist dies 3-12 Mal im ersten Jahr bzw. 0-12 Mal in den Folgejahren der Fall.

Postoperative Kontrollen:

Gemäß Fachinformation heißt es: „Des Weiteren sollte der Patient im Anschluss an die Injektion eine Woche lang überwacht werden [...]“ (2), um eventuell auftretende, durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen, wie z. B. eine Infektion, frühzeitig behandeln zu können. Das bedeutet, dass es im Anschluss an die intravitreale Injektion immer zu Nachuntersuchungen kommt. Je nach Anzahl der Injektionen ergibt sich, dass im ersten Jahr 3-12 und in den Folgejahren 0-12 postoperative Kontrollen erforderlich sind.

¹⁶ Sozialgericht Halle. Urteil v. 21.12.2009, Az.: S 25 KR 277/09 ER.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Verlaufsuntersuchungen	nicht quantifizierbar
Visuskontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten (14,90 Euro pro Quartal)
Intravitreale Injektion	nicht quantifizierbar
Postoperative Kontrollen	nicht quantifizierbar

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Verlaufsuntersuchungen

Laut G-BA-Beschluss zu Aflibercept in der Indikation feuchte AMD können die Kosten für die morphologischen Untersuchungen nicht quantifiziert werden, da diese Untersuchungen bislang nicht im EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) abgebildet sind (7).

Visuskontrollen

Kontrollen des Visus sind gemäß G-BA-Beschluss in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten (7). Die Grundpauschale beträgt 14,90 Euro pro Quartal und wird nur dann fällig, wenn der Patient den Arzt aufsucht. Bei einer Therapie mit Lucentis® besucht der Patient aufgrund der Notwendigkeit der monatlichen Kontrolluntersuchungen den Arzt in jedem Quartal. Bei der Behandlung mit Eylea® kann es hingegen vorkommen, dass der Patient ein oder mehrere Quartale den Arzt nicht aufsuchen muss.

Intravitreale Injektionen

Die Behandlungskosten für intravitreale Injektionen sind laut G-BA-Beschluss aufgrund einer fehlenden EBM-Ziffer derzeit nicht quantifizierbar (7).

Postoperative Kontrollen

Auch für die notwendigen postoperativen Kontrollen gibt es keine EBM-Ziffer, weswegen die anfallenden Kosten laut G-BA-Beschluss nicht quantifizierbar sind.

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-18 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-19 (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 3-26: 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®)	Patienten mit Makulaödem nach ZVV	Verlaufsuntersuchungen/ Visuskontrollen	nicht quantifizierbar/ in fachärztlicher Grundpauschale enthalten	nicht quantifizierbar/ in fachärztlicher Grundpauschale enthalten
		intravitreale Injektionen	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar
		postoperative Kontrollen	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar
Ranibizumab (Lucentis®)	Patienten mit Makulaödem nach ZVV	Visuskontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten
		intravitreale Injektionen	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar
		postoperative Kontrollen	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-18, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-19) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a*}
Aflibercept (Eylea [®])	Patienten mit Makulaödem nach ZVV im 1. Jahr	3.243,06 € (min.)	65.331.443,70 € (min.)
		12.972,24 € (max.)	261.325.744,80 € (max.)
	Patienten mit Makulaödem nach ZVV ab dem 2. Jahr	0 € (min.)	0 € (min.)
		12.972,24 € (max.)	261.325.744,80 € (max.)
Ranibizumab (Lucentis [®])	Patienten mit Makulaödem nach ZVV im 1. Jahr	3.605,22 € (min.)	72.627.156,90 € (min.)
		14.420,88 € (max.)	290.508.627,60 € (max.)
	Patienten mit Makulaödem nach ZVV ab dem 2. Jahr	0 € (min.)	0 € (min.)
		14.420,88 € (max.)	290.508.627,60 € (max.)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-18, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-19 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
*Anmerkung von BAYER: Bei den Angaben der Jahrestherapiekosten handelt es sich um Spannen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation der beiden Arzneimittel ergeben (zur Anzahl der Injektionen siehe Tabelle 3-20). Die Ober- und Untergrenzen (min. und max.) für die Jahrestherapiekosten stellen daher nur theoretische Konstrukte dar. Bei der Anzahl der Patienten, die der Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt zugrunde liegt, handelt es sich um die geschätzte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-18). Zudem sind in der Tabelle nur die reinen Arzneimittelkosten angegeben. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind analog zum G-BA-Beschluss zu Eylea in der Indikation „neovaskuläre AMD“ hier nicht ausgewiesen.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Aufgrund der Tatsache, dass Ranibizumab die vor Zulassung von Aflibercept in diesem Indikationsgebiet bekanntermaßen beste Therapieoption dargestellt hat, ist plausibler Weise davon auszugehen, dass der Großteil der Patienten, die an einem Makulaödem infolge eines ZVV erkrankt sind, bislang mit Ranibizumab behandelt wurden. Da nun mit Aflibercept ein neues hochwirksames Arzneimittel zur Verfügung steht, ist anzunehmen, dass Aflibercept Versorgungsanteile von Ranibizumab übernehmen wird. Von einer Marktausweitung ist – abgesehen von der langsam wachsenden Anzahl erkrankter Patienten – nicht auszugehen.

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausführlich dargestellt, wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf ca. 20.145 und die 1-Jahres-Inzidenz auf ca. 11.560 geschätzt. Es gibt keine validen Daten darüber, wie viel Prozent der erkrankten Patienten tatsächlich behandelt werden.

Die Behandlung mit Aflibercept und Ranibizumab erfolgt ausschließlich durch Ophthalmochirurgen (operierende Augenärzte) und fast ausschließlich ambulant. Da die Injektion von VEGF-Inhibitoren aber nicht über den EBM abrechenbar ist und die Versorgung im Wesentlichen über Selektivverträge geregelt wird, liegen die üblicherweise zitierfähigen Verordnungsdaten unabhängiger Anbieter nicht vor. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab zudem im Rahmen mehrerer Indikationen und mit einem patientenindividuellen Injektionsschema eingesetzt wird, lassen sich auch über die Arzneimittel-Umsätze keine 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 identisch für Aflibercept und Ranibizumab 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 Makulaödem infolge eines ZVV 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 3.3.5 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, ist von einer Reduzierung der Jahrestherapiekosten pro Patient und damit von einer umso höheren Entlastung der GKV auszugehen, je mehr Patienten mit Aflibercept statt mit Ranibizumab behandelt werden. Aufgrund der nicht bekannten 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.

Auf Basis der DDD (der vom G-BA gewünschten Darstellung des Arzneimittelverbrauchs) sowie der geschätzten Inzidenz der Erkrankung ist das Potenzial der Kostenreduzierung aber eindrucksvoll belegbar:

Angenommen es würden alle im Jahr 2013 GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Ranibizumab behandelt werden, so würde das die GKV 314.667.921,75 Euro kosten (auf Basis der DDD und des AVP abzüglich gesetzlicher Rabatte).

Rechnung: 20.145 Patienten x 13 DE x 1.201,74 Euro = 314.717.679,90 Euro

Würden diese Patienten stattdessen mit Aflibercept behandelt werden, so würden sich GKV-Kosten in Höhe von 141.526.582,28 Euro ergeben (auf Basis der DDD und des AVP abzüglich gesetzlicher Rabatte).

Rechnung: 20.145 Patienten x 6,5 DE x 1.081,02 Euro = 141.551.461,35 Euro

Damit würde die GKV über 173 Mio. Euro sparen.

Rechnung: 314.717.679,90 Euro – 141.551.461,35 Euro = 173.166.218,55 Euro

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Die Informationen aus diesem Abschnitt stammen primär aus den Angaben der Fach- und Gebrauchsinformationen der Arzneimittel Eylea[®] (1) und Lucentis[®] (2). 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 DIMDI (<http://www.dimdi.de/static/de/klasi/atcddd/>) recherchiert. Zudem wurden Angaben aus dem G-BA-Beschluss zu Aflibercept in der Indikation feuchte AMD bzw. den dazugehörigen „Tragenden Gründen“ (4, 7) genutzt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA[®] 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 08/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1265123005>.
2. Novartis. Fachinformation: LUCENTIS[®] 10 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 07/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
3. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Aflibercept (Eylea[®]) Modul 3 A: Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration

- (AMD), Stand: 12.12.2012. 2012; Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-192/2012-12-12_Modul3_Aflibercept.pdf.
4. 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. 2013; Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1731/2013-06-06_AM-RL-XII_Aflibercept.pdf.
 5. WIdO, DIMDI. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. 2013; Available from: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atc-ddd-amtlich-2013.pdf>.
 6. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - ATC-Index mit DDD-Angaben, April 2013. 2013; Available from: www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido_arz_cd-atcmethindex_0413.zip.
 7. 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 06. Juni 2013. 2013; Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2356/2013-06-06_AM-RL-XII_Aflibercept_TrG.pdf.

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[®]) (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 Zentralvenenverschluss (ZVV) 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

Nach der Initialinjektion wird die Behandlung monatlich fortgeführt. Der Abstand zwischen zwei Dosierungen sollte nicht kürzer als ein Monat sein. Wenn sich der funktionelle und morphologische Befund im Verlauf der ersten drei Injektionen nicht verbessert, wird eine Fortführung der Behandlung nicht empfohlen. Die monatliche Behandlung wird fortgeführt bis der funktionelle und morphologische Befund bei drei aufeinander folgenden monatlichen Verlaufskontrollen stabil ist. Danach sollte erneut abgeklärt werden, ob eine Weiterbehandlung erforderlich ist. Unter Aufrechterhaltung des funktionellen und morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall bei Bedarf schrittweise verlängert werden. Wenn die Behandlung unterbrochen wurde, sollte der funktionelle und

morphologische Verlauf weiter kontrolliert werden. Wenn sich dieser verschlechtert, sollte die Behandlung wiederaufgenommen werden.

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 Aflibercept wurde nicht untersucht, daher liegt hierzu kein Sicherheitsprofil 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 Blisterpackung oder der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Zur intravitrealen Injektion ist eine 30 G x ½ Zoll-Injektionsnadel zu verwenden.

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

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

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

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

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 und nach Ausbietung allen ophthalmologischen Kliniken, in welchen Eylea[®] erwartungsgemäß eingesetzt wird, ein 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 die folgende Schlüsselemente enthalten:

- Packungsbeilage,
- wer mit Eylea® behandelt werden sollte,
- wie man sich auf die Behandlung mit Eylea® vorbereitet,
- 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 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Neben den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in Fachinformation und Gebrauchsinformation) wird für die bedeutenden, identifizierten Risiken (Endophthalmitis, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks und Einrisse des retinalen Pigmentepithels) und für einen Teil der bedeutenden, potenziellen Risiken (Katarakt, Medikationsfehler, Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs und Embryo-Feto-Toxizität) als zusätzliche Maßnahme ein Schulungsprogramm für notwendig erachtet und durchgeführt.

Eine detaillierte Aufstellung des Schulungsmaterials ist in Teil 7, Anlage 13 des EU-Risk-Management-Plans zusammengestellt (2).

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 mit feuchter AMD und einer solchen für Patienten mit Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses und einer Audio-CD in zwei indikationsabhängigen Versionen. Die jeweilige Broschüre enthält Angaben zu den jeweiligen Augenerkrankungen, Informationen über Eylea[®], die Art und Dauer der Anwendung, Angaben zum Vorgehen vor, während und nach der Injektion und Angaben zu Nebenwirkungen. Die Audio-CDs enthalten den Inhalt der jeweiligen Broschüre als Audioversion.

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

Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bedeutende identifizierte Risiken		
Endophthalmitis	<p><u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, beinhalteten Endophthalmitis Endophthalmitis als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: gelegentlich) <u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Aflibercept, können zu einer Endophthalmitis führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Aflibercept sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen, und diese müssen angemessen behandelt werden. <u>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung:</u> <i>Art der Anwendung</i> 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>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen
Vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks	<p><u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 1.000 intravitrealen Injektionen mit Aflibercept auf. Diese beinhalteten Endophthalmitis, traumatischen Katarakt und einen vorübergehenden Anstieg des Augeninnendrucks (siehe Abschnitt 4.4). Anstieg des Augeninnendrucks als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig) <u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Anstieg des Augeninnendrucks</i> Anstiege des Augeninnendrucks wurden innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen, einschließlich derer mit AfliberceptE, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist bei</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen

	<p>Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (es darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt). In allen Fällen müssen daher sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes überwacht und angemessen behandelt werden.</p>	
Einrisse des retinalen Pigmentepithels	<p><u>Kennzeichnung Fachinformation: Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Einriss des retinalen Pigmentepithels als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig) <u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Weitere Angaben:</i> Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei neovaskulärer AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Therapie mit Aflibercept 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
Bedeutende potenzielle Risiken		
Katarakt	<p><u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 1.000 intravitrealen Injektionen mit Aflibercept auf. Diese beinhalteten Endophthalmitis, traumatische Katarakt und einen vorübergehenden Anstieg des Augeninnendrucks (siehe Abschnitt 4.4). Katarakt als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig)</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen
Medikationsfehler	<p><u>Kennzeichnung Fachinformation: Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung:</u> Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept. Das entnehmbare Volumen der Spritze (90 Mikroliter) darf nicht vollständig genutzt werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Injektion des gesamten Volumens 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). <u>Abschnitt 4.9: Überdosierung:</u> In klinischen Studien wurden monatliche Dosen von bis zu 4 mg angewendet und in Einzelfällen kam es zu Überdosierungen mit 8 mg. Bei einer Überdosierung mit einem größeren</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen

	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.	
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 Aflibercept zu erhöhen
Embryo-Fetotoxizität	<p><u>Kennzeichnung Fachinformation:</u></p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p> <p><i>Weitere Angaben:</i></p> <p>Aflibercept sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus (siehe Abschnitt 4.6).</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 (siehe Abschnitt 4.6).</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 (siehe Abschnitt 4.4).</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 (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Auch wenn die systemische Exposition nach einer okularen Anwendung sehr gering ist, sollte Aflibercept während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber potenziellen Risiken und der Notwendigkeit einer Kontrazeption zu erhöhen
Überempfindlichkeit und Immunogenität	<p><u>Kennzeichnung Fachinformation: Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u></p> <p>Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Aflibercept ein Immunogenitätspotenzial.</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p> <p><i>Immunogenität:</i></p> <p>Da Aflibercept ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität (siehe</p>	keine

	Abschnitt 4.8). 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.	
Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) einschließlich Nicht-Myokardinfarkt ATE und kardiovaskulärer ischämischer Ereignisse	<p><u>Kennzeichnung Fachinformation: 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. Die Inzidenz in den 96 Wochen dauernden Phase 3-Studien bei feuchter AMD (VIEW1 und VIEW2) betrug bei allen Patientengruppen, die mit Aflibercept behandelt wurden, 3,3 % (60 von 1.824) im Vergleich zu 3,2 % (19 von 595) bei Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Die Inzidenz von ATEs in den ZVV Studien (GALILEO und COPERNICUS), die 76/100 Wochen dauerten, betrug 0,6 % (2 von 317) bei Patienten, die mit mindestens einer Aflibercept Dosis behandelt wurden, im Vergleich zu 1,4 % (2 von 142) bei Patienten mit Scheininjektionen.</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></p> <p><i>Systemische Effekte:</i></p> <p>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.</p>	keine
Venöse thromboembolische Ereignisse	keine	keine
Hypertension	keine	keine
Proteinurie	keine	keine
Nicht-okulare Blutung	keine	keine
Retinale Blutung	keine	keine
Wichtige fehlende Informationen		
Anwendung von Aflibercept bei Patienten mit	<u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u>	keine

unkontrolliertem Glaukom	Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten.	
Gleichzeitige Anwendung verschiedener anti-VEGF-Therapien und anderer Therapien gegen feuchte AMD und ZVV	Keine	keine
Langzeit-Sicherheit über zwei Jahre hinaus	Keine	keine
Übliche Dosierung in der Anwendung nach Markteinführung	Keine	keine

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

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

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung bezüglich des Absetzens der Therapie sind in Abschnitt 3.4.1 angegeben und entsprechen den Vorsichtsmaßnahmen, wie sie in der Fachinformation enthalten sind. Die Dauer eines Therapieversuchs liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Wenn sich der funktionelle und morphologische Befund im Verlauf der ersten drei Injektionen nicht verbessert, wird eine Fortführung der Behandlung nicht empfohlen. Die monatliche Behandlung wird fortgeführt bis der funktionelle und morphologische Befund bei drei aufeinander folgenden monatlichen Verlaufskontrollen stabil ist. Danach sollte erneut abgeklärt werden, ob eine Weiterbehandlung erforderlich ist. Unter Aufrechterhaltung des funktionellen und morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall bei Bedarf schrittweise verlängert werden. Wenn die Behandlung unterbrochen wurde, sollte der funktionelle und morphologische Verlauf weiter kontrolliert werden. Wenn sich dieser verschlechtert, sollte die Behandlung wiederaufgenommen werden. Generell sollten die Verlaufskontrollen zu den Injektionsterminen empfohlen. Während der Verlängerung der Behandlungsintervalle bis zum Therapieende sollten Kontrolltermine durch den behandelnden Arzt basierend auf dem individuellen Ansprechen des Patienten festgesetzt werden, diese können häufiger sein als die Injektionstermine. Die Post-Injektionskontrollen können im Ermessen des behandelnden Arztes durchgeführt werden.

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

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

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu 3.4.1: Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand der Fachinformation für Aflibercept (Eylea®) sowie anhand des *European Public Assessment Report* (EPAR) zu Aflibercept (Eylea®) in der aktuellsten Version ermittelt (3).

Zu 3.4.2: Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden dem Anhang II der deutschen Produktinformation zu Eylea® entnommen.

Zu 3.4.3: Die Zusammenfassung der Informationen zum Risk-Management-Plan wurde anhand des EU-Risk-Management-Plans in der aktuellsten Version erstellt (Version 12.0 vom 26.07.2013), der im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der Bayer Global Pharmacovigilance erstellt wurde (2). Das vollständige Dokument ist diesem Dossier im Anhang beigefügt.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 08/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1265123005>.
2. Bayer HealthCare AG. EU Risk Management Plan (RMP) Eylea® BAY86-5321 (Aflibercept), 7/2013, Version 12.0 (26-Jul-2013). 2013.
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) zu Aflibercept (Eylea®), aktualisiert am 04.09.2013. 2013 04.09.2012. Report No.