

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aflibercept (Eylea[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.12.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)	11
Tabelle 1-8: Integrierte Analyse – Anteil Patienten mit Visuserhalt ^a nach 52 Wochen (LOCF, FAS).....	13
Tabelle 1-9: Integrierte Analyse – Übersicht zu den Ergebnissen aus den sekundären Endpunkten nach 52 Wochen (LOCF, FAS)	14
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Integrierte Analyse – Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 96 (LOCF; FAS).....	15
Abbildung 1-2: Vergleichende grafische Darstellung des Nutzens, Schadens und Nutzen-Schaden-Verhältnisses von Aflibercept und Ranibizumab auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde	18

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem, offiziell <i>Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification</i>
ATE	Arteriell-thromboembolisches Ereignis
AWB	Anwendungsbeobachtung
BCVA	Best Corrected Visual Acuity, bestkorrigierte Sehschärfe
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
DDD	Defined Daily Dose, definierte Tagesdosis
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
EP	Endpunkt
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, standardisierter Visus-Test mittels ETDRS-Tafel)
FAS	Full Analysis Set
Fc	Fragment crystalline
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG1	Immunoglobulin G1
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
PASS	Post Authorisation Safety Study
PlGF	Placenta Growth Factor, Plazenta-Wachstumsfaktor
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RQ4	Verabreichung von 0,5mg Ranibizumab monatlich
SD	Standardabweichung
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VIEW	VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD
VTE 0,5Q4	Verabreichung von 0,5mg VEGF Trap-Eye monatlich
VTE 2Q4	Verabreichung von 2mg VEGF Trap-Eye monatlich
VTE 2Q8	Verabreichung von 2mg VEGF Trap-Eye alle zwei Monate (nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer Vital GmbH
Anschrift:	Gebäude K56 51366 Leverkusen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

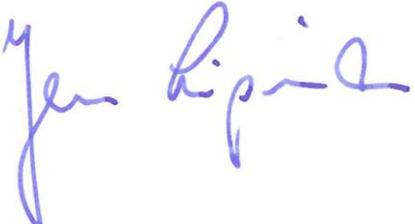
Name:	Jens Lipinski
Position:	Senior Market Access Manager
Adresse:	Gebäude K56 51366 Leverkusen
Telefon:	+49 214 30 51994
Fax:	+49 214 30 48907
E-Mail:	jens.lipinski@bayer.com
Unterschrift:	i.V. 

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer Pharma AG
Anschrift:	13342 Berlin

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Aflibercept gehört zur Gruppe der sogenannten Anti-VEGF-Therapien, die sich als wirksam in der Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration erwiesen haben.

Aflibercept wurde speziell biotechnologisch entwickelt, um die potentesten VEGF-Bindungsdomänen zu enthalten. Es handelt sich um ein Fusionsprotein, welches die relevantesten extrazellulären Anteile der VEGF-Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 mit einem IgG1 Fc verbindet. Durch die spezielle molekulare Struktur fungiert Aflibercept als Köderrezeptor mit hoher Affinität für alle VEGF-A-Isoformen sowie für VEGF-B und den Plazenta-Wachstumsfaktor PlGF.

Anders als die derzeit verfügbaren Anti-VEGF-Substanzen fängt Aflibercept wie eine spezifische Falle VEGF-A und PlGF ein und bindet beide mit höherer Affinität als die natürlichen Rezeptoren. Aflibercept bindet VEGF-Dimere und bildet mit diesen einen stabilen inerten Komplex in einem exakten 1:1 stöchiometrischen Bindungsverhältnis. Seine effektive VEGF-Bindung hemmt lang anhaltend (basierend auf einem mathematischen Modell) die Aktivierung der natürlichen VEGF-Rezeptoren, die sonst zu einer krankhaften Gefäßneubildung führen können.

Aflibercept wurde speziell zum Eingreifen in Prozesse entwickelt, die mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität und dem Wachstum neuer Blutgefäße einhergehen, die im Rahmen von neovaskulären Erkrankungen des Auges zu Netzhautödemen, Ischämien und Blutungen führen. Für die Anforderung einer intravitrealen Gabe wird Aflibercept mit kompatibelem Trägerstoff und als iso-osmotische Lösung formuliert sowie entsprechend den Vorgaben für die intravitreale Gabe spezifisch aufgereinigt (und dann auch als *VEGF Trap-Eye* bezeichnet).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Eylea [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)	22. November 2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration	Ranibizumab
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Aflibercept (Eylea[®]) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). Derzeit sind in diesem Anwendungsgebiet (bzw. Teilpopulationen) in Deutschland vier Therapien (bzw. Methoden) zugelassen.

Im Beratungsantrag hatte BAYER dargestellt, dass Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) anzusehen ist (s. 3.1). Im Beratungsgespräch am 15.2.2012 bestätigte die Geschäftsstelle, dass vom G-BA Ranibizumab als ZVT bestimmt wurde, und zwar „zum derzeitigen Erkenntnisstand für die gesamte Patientenpopulation.“

Bereits im Beratungsantrag wurde von BAYER auch dargestellt, dass im September 2011 ein neues, auf Visusstabilität basierendes Anwendungsschema für Ranibizumab zugelassen wurde, für das keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar ist. „Bezüglich der Frage, welche Studien seitens des G-BA für sinnvoll erachtet werden, um einen adäquaten Vergleich zwischen Ranibizumab und Aflibercept durchzuführen“ wurde von der Geschäftsstelle „darauf verwiesen, dass im Rahmen des Beratungsgesprächs keine Vorprüfung von Daten im Hinblick auf eine zukünftige Dossiereinreichung stattfindet“, dass aber „sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, [...] auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen“ ist.

Basierend auf dieser Entscheidung wird von BAYER der von der EMA erstellte „CHMP Variation Assessment Report“ (s. 4.5.2), der auf einer Modellierung u.a. von Ergebnissen des in den Zulassungsstudien untersuchten, morphologisch und funktionell wirksamsten, monatlichen Anwendungsschemas basiert, als best verfügbare Evidenz der ZVT vorgelegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Mit dem zur Zulassung führenden Studienprogramm (VIEW 1 und 2) sollte der Nachweis geführt werden, dass intravitreal verabreichtes Aflibercept in verschiedenen Dosisregimen gegenüber Ranibizumab 0,5 mg monatlich verabreicht

- hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, einschließlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit allen angiographischen Subtypen einer AMD, nicht unterlegen ist und
- durch eine – im Anschluss an die 3-monatige Initialdosierung – mögliche Reduzierung der Injektionsfrequenz zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen durch eine Reduzierung des Potenzials von Injektionskomplikationen führt.

Hierzu wurden während der primären Behandlungsphase (Woche 0-52) Aflibercept 0,5 mg und 2 mg monatlich sowie 2 mg alle 2 Monate (nach initial 3 monatlichen Injektionen) gegenüber monatlich verabreichtem Ranibizumab 0,5 mg (RQ4) verglichen. In der anschließenden explorativen Studienphase (Woche 52-96) erfolgte die Anwendung beider Substanzen mindestens alle drei Monate, jedoch war auch eine reaktive (bedarfsorientierte) Behandlung möglich.

Die Rationale, 2 mg Aflibercept im 2-Monatsintervall einzuschließen, basierte auf den Ergebnissen der Phase II-Studie. Diese legten die Vermutung nahe, dass ein längeres und für die Patienten weniger belastendes Dosisintervall von Aflibercept ohne Einschränkungen der Wirksamkeit möglich sei und die mit jeder Injektion verbundenen Risiken sowie der Bedarf eines monatlichen Monitorings reduziert werden könnten. Dies wurde mit den Zulassungsstudien belegt und Aflibercept mit diesem Schema zugelassen. Die monatliche Anwendung zeigte gegenüber 2-monatlicher Gabe keine verbesserte Wirksamkeit.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt

Die Einzelergebnisse und die Ergebnisse der gepoolten Studiendaten in der integrierten Analyse waren konsistent und zeigten, dass sämtliche untersuchten Aflibercept-Dosierungen hinsichtlich der Prävention eines moderaten Visusverlusts vergleichbar und gegenüber RQ4 klinisch äquivalent waren.

Tabelle 1-8: Integrierte Analyse – Anteil Patienten mit Visuserhalt^a nach 52 Wochen (LOCF, FAS)

	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4	2Q4	0,5Q4	2Q8
VIEW 1				
N	269	285	270	265
Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52 (n [%])	254 (94,4)	271 (95,1)	259 (95,9)	252 (95,1)
Unterschied (95,1% KI) ^b	-	-0,7 (-4,4; 3,1)	-1,5 (-5,1; 2,1)	-0,7 (-4,5;3,1)
VIEW 2				
N	269	274	268	270
Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52 (n [%])	254 (94,42)	262 (95,62)	258 (96,27)	258 (95,56)
Unterschied (95% KI) ^b	-	-1,20 (-4,86; 2,46)	-1,84 (-5,40; 1,71)	-1,13 (-4,81; 2,55)
Integrierte Analyse				
N	538	559	538	535
Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52 (n [%])	508 (94,4)	533 (95,4)	517 (96,1)	510 (95,3)
Unterschied (95% KI) ^b	-	-0,9 (-3,5; 1,7)	-1,7 (-4,2; 0,9)	-0,9 (-3,5; 1,7)

a: Definiert als Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel

b: *Mantel-Haenszel*-Schätzer für den Unterschied von Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye (negative Werte sind zugunsten von VEGF Trap-Eye); KI = nach Studie adjustiertes *Cochran-Mantel-Haenszel*-Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sekundäre Endpunkte

Die Ergebnisse der integrierten Analyse waren mit denjenigen aus den beiden Einzelstudien konsistent und zeigten, dass alle eingeschlossenen Dosisregimes von Aflibercept bezüglich aller sekundären Wirksamkeitsendpunkte vergleichbar und klinisch äquivalent mit RQ4 waren.

Tabelle 1-9: Integrierte Analyse – Übersicht zu den Ergebnissen aus den sekundären Endpunkten nach 52 Wochen (LOCF, FAS)

	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4 (N=595)	2Q4 (N=613)	0,5Q4 (N=597)	2Q8 (N=607)
Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel (sekundärer EP 1) in Woche 52				
n	595	613	597	607
Mittelwert (SD)	8,7 (14,4)	9,3 (13,3)	8,3 (13,8)	8,4 (14,7)
Punktschätzer für den Unterschied (95% KI) ^a		0,60 (-0,94; 2,14)	-0,43 (-1,99; 1,12)	-0,32 (-1,87; 1,23)
p-Wert vs. RQ4 ^b		0,45	0,59	0,69
Gewinn von ≥15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel (sekundärer EP 2) in Woche 52				
n	595	613	597	607
Patienten (n[%])	193 (32,44%)	205 (33,44%)	178 (29,82%)	188 (30,97%)
Punktschätzer für den Unterschied (95% KI) ^c		1,0 (-4,3; 6,3)	-2,7 (-7,9; 2,6)	-1,5 (-6,8; 3,8)
Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen (sekundärer EP 3) in Woche 52				
n	587	602	579	591
Gesamtsumme nach 52 Wochen				
Mittelwert (SD)	5,19 (13,98)	5,19 (13,93)	4,38 (12,52)	4,58 (14,31)
Veränderung der CNV-Fläche (sekundärer EP 4) in Woche 52				
n	566	590	574	575
Mittelwert [mm ²] (SD)	-4,21 (5,7)	-5,30 (5,8)	-3,86 (5,7)	-4,28 (6,0)
Punktschätzer für den Unterschied [mm ²] (95% KI) ^a		-0,74 (-1,27; -0,21)	0,45 (-0,08; 0,99)	0,08 (-0,46; 0,61)
p-Wert vs. RQ4 ^b		<0,01	0,10	0,78

a: VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab mittels *Least-Square*-Mittelwerte. Positive Werte bezeichnen Ergebnisse zugunsten von VEGF Trap-Eye. KI=Konfidenzintervall, berechnet mittels Normalapproximation

b: ANCOVA, Haupteffektmodell mittels *Least-Square*-Mittelwerte

c: *Mantel-Haenszel*-Schätzer für den Unterschied von Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye (negative Werte sind zugunsten von VEGF Trap-Eye); KI=nach Studie adjustiertes *Cochran-Mantel-Haenszel*-Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt zeigte sich in der integrierten Analyse, dass alle eingeschlossenen Dosisregimes von VEGF Trap-Eye gegenüber der Standardtherapie mit Ranibizumab in monatlicher 0,5 mg Dosis (RQ4) im primären sowie allen sekundären und explorativ erhobenen Wirksamkeitsendpunkten vergleichbar waren.

Die mittlere Veränderung der ETDRS-Buchstabenwerte war vergleichbar (RQ4: $8,7 \pm 14,4$ Buchstaben, 2Q8: $8,4 \pm 14,7$ Buchstaben), obwohl die Patienten der 2Q8-Gruppe nach 52 Wochen weniger oft behandelt worden waren (mittlere Anzahl Injektionen $[\pm \text{SD}]$ von $7,6 \pm 1,1$) als die der RQ4-Gruppe ($12,3 \pm 1,9$ Injektionen).

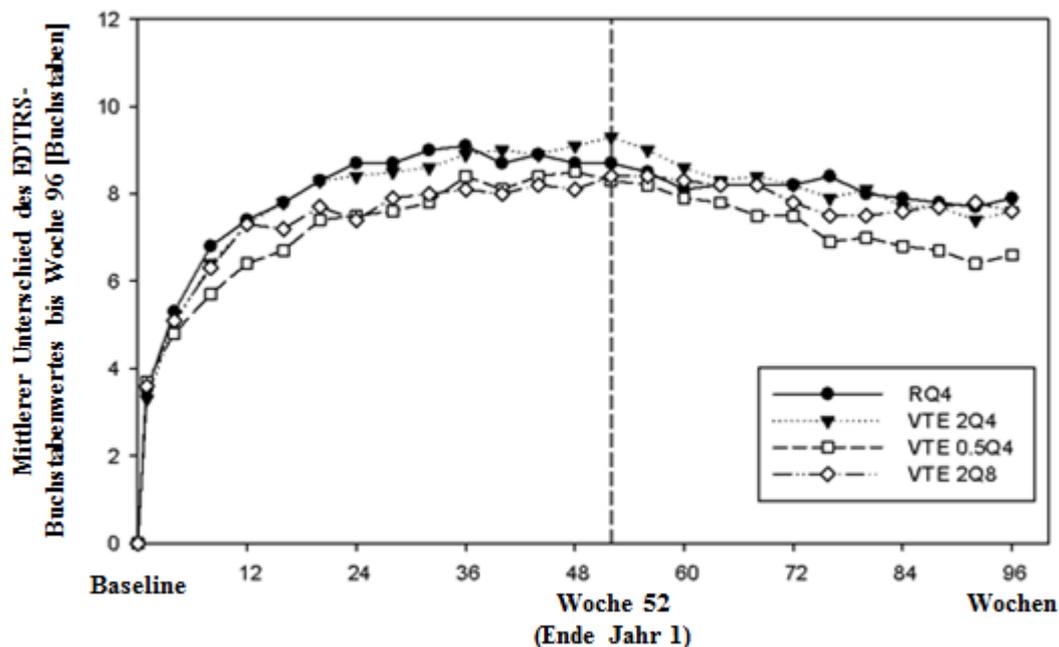


Abbildung 1-1: Integrierte Analyse – Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 96 (LOCF; FAS)

Sicherheit und Verträglichkeit

Insgesamt konnten weder in den Einzelstudien noch in der integrierten Analyse klinisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Bei den mit Aflibercept behandelten Patienten konnte keine Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

BAYER hat ein Studienprogramm abgeschlossen, das die gleichwertige Wirksamkeit von Aflibercept in seinem zugelassenen Anwendungsschema gegen das **wirksamste** Anwendungsschema der ZVT belegt hat. In diesem Bewertungsverfahren steht BAYER allerdings der Herausforderung gegenüber, dass das **zugelassene** Anwendungsschema der ZVT nicht durch geeignete klinische Studien abgebildet ist (s. 4.3.1.1.2). Ohne das Vorhandensein einer adäquaten Studie der ZVT ist auch die Basis für einen indirekten Vergleich nicht gegeben (s. 4.2.5.6).

Die Geschäftsstelle des G-BA verweist darauf, „dass der komplexe Sachverhalt von vorhandener Studienlage und nicht kongruentem Zulassungstext durchaus bekannt ist, sich hierbei jedoch über die Bindungswirkung der Zulassung nicht hinweggesetzt werden kann“, der „G-BA ... nur berechtigt und verpflichtet [ist], die Studien zu berücksichtigen, die Relevanz für den zulassungsgemäßen Einsatz ... haben“ und dass „**sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, ... auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen**“ ist (s. 4.5.2).

Die einzige, best verfügbare und damit relevante Evidenz zum zugelassenen Anwendungsschema der ZVT ist ein unveröffentlichtes mathematisches Computermodell, dessen wesentliche Ergebnisse in einem 14-seitigen Bewertungsbericht der EMA zusammengefasst sind, und das in der Einschätzung des CHMP ein hohes Verzerrungspotenzial besitzt (s. 4.3.2.3.3).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BAYER kann damit der formalen Anforderung des G-BA entsprechen und aus diesem Bewertungsbericht der EMA sowohl Belege zur auf der Zulassung basierenden Injektionsfrequenz als auch zur erwarteten Wirksamkeit der ZVT im zugelassenen Anwendungsschema vorlegen, hinsichtlich der Wirksamkeit allerdings nur im Vergleich zur in den Zulassungsstudien untersuchten monatlichen Anwendung (s. 4.3.2.3.3).

Damit ist Evidenzklasse V die best verfügbare Evidenz, auf die BAYER – nicht aufgrund eigenen Verschuldens (s. 4.3.1.1.2) – die Argumentation der Darstellung eines Zusatznutzens von Aflibercept stützen muss. Ein den methodischen Anforderungen genügender indirekter Vergleich ist auf dieser Basis nicht erstellbar.

Allerdings finden sich im Bewertungsbericht der EMA zur ZVT auch weitere, formal relevante Feststellungen, die im Rahmen eines deskriptiven indirekten Vergleichs auf einen „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzens von Aflibercept hinweisen:

- Die EMA ist – wie auch im Aflibercept-Zulassungsverfahren – überzeugt davon, dass weniger Injektionen zu einer erhöhten Patientensicherheit und -bequemlichkeit führen (s. 4.3.2.3). In 4.3.2.3.3 ist ergänzende Evidenz zusammengestellt, die zeigt, dass dies für Anti-VEGF-Therapien unabhängig vom eingesetzten Produkt gilt.

Selbst unter der konservativen Annahme, dass Aflibercept hinsichtlich seiner Wirksamkeit Ranibizumab (im zugelassenen Schema) mindestens nicht unterlegen ist, ergibt sich aus der Reduktion von im ersten Jahr durchschnittlich 8,4 Injektionen (mit Ranibizumab) auf 7 Injektionen (mit Aflibercept) ein vermindertes Schadenspotenzial.

- Auch die Fachgesellschaften verfolgen in ihren Empfehlungen die Strategie, die Anzahl der Injektionen auf ein Minimum zu reduzieren, ohne einen klinisch relevanten Wirksamkeitsverlust befürchten zu müssen.

Aflibercept entlastet sie in ihren Entscheidungen und gibt ihnen ein Anwendungsschema an die Hand, das keine höhere als die von ihnen als vertretbar eingeschätzte jährliche Injektionszahl von 7 erfordert (s. 3.2.2), und von der EMA – basierend auf zwei randomisiert kontrollierten klinischen Zulassungsstudien – die Bestätigung erhalten hat, dass damit für ihre Patienten optimale Visusgewinne und -stabilisierungen erreichbar sind (s. 2.2.1).

- Die von der EMA bewertete Modellierung kommt zu dem Ergebnis, dass mit Ranibizumab im ersten Jahr alleine zum erstmaligen Erreichen des Stabilitätskriteriums (d. h. Visusschwankungen von nicht mehr als 3 Buchstaben im Verlauf von aufeinanderfolgenden monatlichen Besuchen) bei 100 Patienten mehr als 720 Injektionen erforderlich sind (s. 4.1).

Im Vergleich dazu können mit nur 700 Injektionen mit Aflibercept bei 100 Patienten im ersten Jahr nicht nur erstmalig stabile Visusgewinne erreicht werden, sondern diese auch bis zum Ende des ersten Jahres stabil gehalten werden.

- Die EMA führte mehrfach aus, dass Patienten im zugelassenen, auf Visusstabilität beruhenden Behandlungsregime von Ranibizumab gegenüber durchgehend monatlichen Injektionen ein Nutzen (d. h. Wirksamkeit) vorenthalten wird (s. 4.3.2.3).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn Ranibizumab in der monatlichen Anwendung der zugelassenen Dosierung in der Wirksamkeit überlegen ist und Aflibercept der monatlichen Anwendung von Ranibizumab gleichwertig ist, dann ist auch Aflibercept in seiner Wirksamkeit Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung überlegen (s. Abbildung 1-2; s. 4.1).

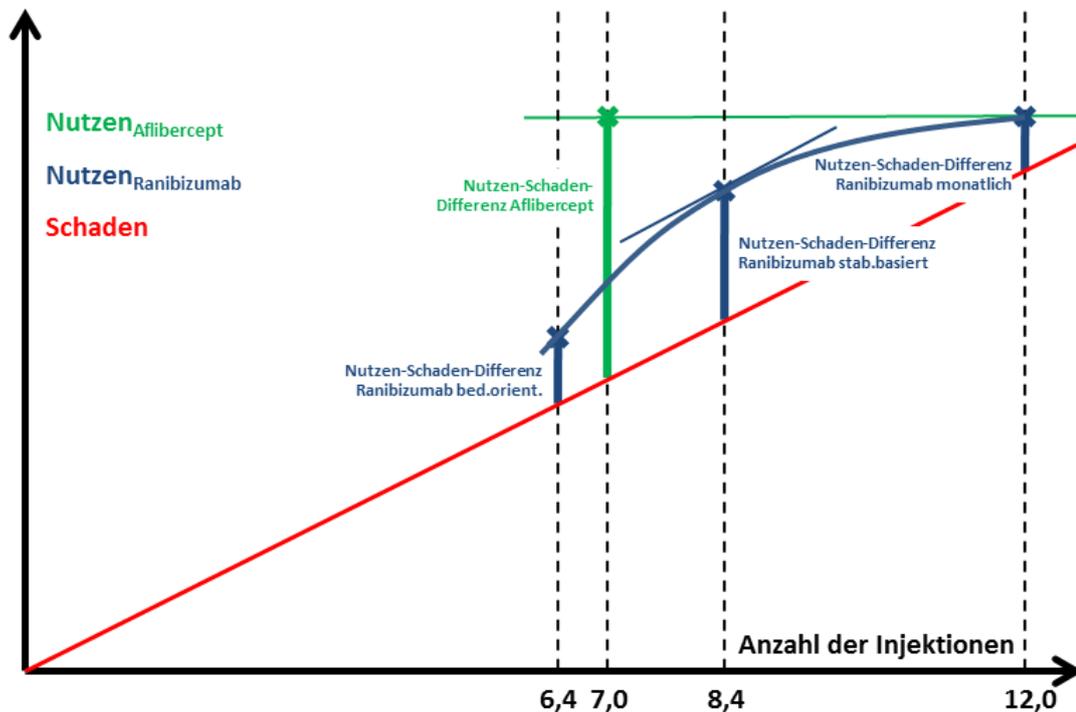


Abbildung 1-2: Vergleichende grafische Darstellung des Nutzens, Schadens und Nutzen-Schaden-Verhältnisses von Aflibercept und Ranibizumab auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde

Erläuterung: Ausgehend von einer linearen Abhängigkeit des Schadenrisikos von der Anzahl der Injektionen (rote Linie) hat die EMA festgestellt, dass das bedarfsorientierte Anwendungsschema von Ranibizumab (mit durchschnittlich 6,4 Injektionen im ersten Jahr) ein besseres Nutzen-Schaden-Verhältnis besitzt, als die monatliche Anwendung (mit 12 Injektionen). Das Nutzen-Schaden-Verhältnis des aktuell zugelassenen stabilitätsbasierten Anwendungsschemas (mit durchschnittlich 8,4 Injektionen im ersten Jahr) wird von der EMA als beiden bisherigen Schemata überlegen angesehen, gleichzeitig jedoch der Nutzen als geringer als in der monatlichen Anwendung. Bei gleichem Nutzen gegenüber Ranibizumab in der monatlichen Anwendung ergibt sich daraus für Aflibercept das beste Nutzen-Schaden-Verhältnis.

Insgesamt ergibt sich damit aus der Verknüpfung der best verfügbaren Evidenz, d. h. aus

- den Aflibercept Zulassungsstudien (Evidenzlevel I),
- der Bewertung der EMA zur ZVT (Evidenzlevel V) und
- der Darstellung des Produkt-unabhängigen Komplikationsrisikos intravitrealer Injektionen (Evidenzlevel V),

dass Aflibercept einen „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzen besitzt.

Darüber hinaus ist BAYER davon überzeugt, dass das einfache und evidenzbasierte Behandlungsschema von Aflibercept in der Versorgungsrealität so umsetzbar ist, wie es zugelassen wurde, und damit einen weiteren Zusatznutzen bietet (s. 3.2.2).

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Gemäß Zulassung kommen für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept (Eylea®) sämtliche Patienten mit einer diagnostizierten neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) infrage.

Die AMD ist die häufigste degenerative Erkrankung der Makula, dem Zentrum des schärfsten Sehens, und die häufigste Ursache für eine Erblindung. Die sogenannte „feuchte AMD“ ist durch die Bildung abnormaler undichter Blutgefäße gekennzeichnet, die aus der Aderhaut in die Netzhaut einwachsen und dort durch Flüssigkeitsansammlungen zu Schwellungen in der Netzhaut führen. Dies kann sich durch verzerrtes Sehen, blinde Flecken und Sehverlust bemerkbar machen.

Bei der AMD handelt sich um eine chronische, progrediente und unheilbare Erkrankung, deren feuchte Form in regelmäßigen Abständen – bisher monatlich – mindestens beurteilt werden muss, um eine effektive Stabilisierung oder Verbesserung der Sehkraft zu gewährleisten. Nicht oder unzureichend behandelt führt die feuchte AMD zu einer Verschlechterung der Sehkraft oder gar zur vollständigen Erblindung.

Die AMD ist eine Erkrankung der älteren Menschen. Etwa 10% der Individuen zwischen 65 und 74 Jahren sowie 30% im Alter zwischen 75 und 85 Jahren weisen Zeichen einer AMD auf. Es wird geschätzt, dass in Deutschland ca. 335.600 Menschen an einer neovaskulären AMD erkrankt sind. Jährlich erkranken rund 33.500 Menschen neu daran. Da bei einigen Patienten beide Augen betroffen sind, wird insgesamt von derzeit etwa 436.300 erkrankten Augen ausgegangen, bzw. 36.200 jährlich neuen. Das Erkrankungsrisiko nimmt mit dem Alter stark zu, zudem sind Frauen – vor allem mit zunehmendem Alter – häufiger betroffen als Männer.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Entwicklung von Ranibizumab hat zu einem Durchbruch in der Versorgung von Patienten mit feuchter AMD geführt (s. 3.1.2). In den Zulassungsstudien konnte das Sehvermögen und damit auch die Lebensqualität bei 9 von 10 Patienten stabilisiert werden. Versorgungsstudien zeigen allerdings, „dass die Therapie-Ergebnisse unter Realbedingungen hinter jenen in kontrollierten Studien zurückbleiben.“ (s. 3.2.2).

In Deutschland besteht ein Bedarf an neuen AMD-Therapien mit weniger häufigen Anwendungen und Kontrollen (s. 3.2.2). Aflibercept hat in seinen Zulassungsstudien nachgewiesen, dass die höchsten, mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen erreichbaren Visusgewinne und -stabilisierungen auch mit 2-monatigem Injektionsabstand ohne zusätzliche monatliche Kontrollen zu erreichen sind (s. 4.3.1.1.3). Das zugelassene Schema basiert vollständig auf Studienergebnissen (s. 2.2.1). Seine Umsetzung ist einfach und nachvollziehbar (s. 3.2.2). Durch planbare und einheitlich ablaufende Behandlungen werden Ärzte, Patienten und ihre Angehörigen entlastet (s. 3.2.2) und Ressourcenvorteile geschaffen (s. 3.3).

Für die Anwendung von Ranibizumab gibt es auch 5 Jahre nach Markteinführung keine einheitlichen Standards. Zwischen Zulassung und Empfehlungen der Fachgesellschaften bestehen grundsätzliche Unterschiede (s. 3.2.2), ihre Umsetzungen werden auch von regionalen Erstattungssituationen beeinflusst (s. 3.3). Der Versuch, durch ein bedarfsorientiertes reaktives Schema die Anzahl der Injektionen zu reduzieren, wird dem chronischen und unheilbaren Charakter der AMD nicht gerecht (s. 3.2.2) und führt häufig durch Behandlungsverzögerungen zu unwiederbringlichen Schäden der Netzhaut (s. 3.2.2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration	305.000 (30.200 neu pro Jahr)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Im Jahr 2013 (siehe Abschnitt 3.2).		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Für die Behandlung mit Aflibercept kommen sämtliche Patienten mit einer diagnostizierten neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) infrage. Das Ausmaß des Nutzens (und Schadens) ist absolut bestimmbar. Das Ausmaß des Nutzens entspricht dem von Ranibizumab in seiner auf den Zulassungsstudien beruhenden wirksamsten, nämlich monatlichen Anwendung.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anwendung nach der Fach- und Gebrauchsinformation ist allerdings nicht quantifizierbar, da ein Nachweis der absoluten Nutzenhöhe der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Anwendung nur mit Evidenzstufe V vorhanden ist und eine Quantifizierung des Nutzenschadens und des Schadvorteils der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber ihrer auf den Zulassungsstudien beruhenden wirksamsten, nämlich monatlichen Anwendung, nicht erlaubt.

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration	Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Nicht quantifizierbar	305.000 (30.200 neu pro Jahr)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Im Jahr 2013 (siehe Abschnitt 3.2).				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Vorbemerkung: Entsprechend der Empfehlung der Geschäftsstelle des G-BA aus dem Beratungsgespräch erfolgt eine zweifache Darstellung der Kosten mit zwei unterschiedlichen Annahmen bezüglich der Anzahl der Injektionen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.3)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration	9.130,87 € (DDD) 9.828,66 € (Fachinfo)	275.752.274 € (DDD) 296.825.532 € (Fachinfo)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Inzidenzmodell (siehe Abschnitt 3.3).			

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
275.752.274 € (DDD) 296.825.532 € (Fachinfo)
a: Inzidenzmodell (siehe Abschnitt 3.3).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration	Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	9.130,87 € (DDD) 9.828,66 € (Fachinfo)	275.752.274 € (DDD) 296.825.532 € (Fachinfo)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Inzidenzmodell (siehe Abschnitt 3.3).				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
275.752.274 € (DDD)
296.825.532 € (Fachinfo)
a: Inzidenzmodell (siehe Abschnitt 3.3).

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration	Ranibizumab	Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	18.484,24 € (DDD) 11.964,75 € (Fachinfo)	558.224.048 € (DDD) 361.335.450 € (Fachinfo)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Inzidenzmodell (siehe Abschnitt 3.3).					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und 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 gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrerr werden empfohlen.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Für den Bedarfsfall sollte steriles OP-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.

Jede Fertigspritze oder Durchstechflasche von Eylea[®] darf nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Die Fertigspritze oder Durchstechflasche von Eylea[®] enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Injektion des gesamten Volumens könnte in einer Überdosierung resultieren.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vor der Anwendung kann die ungeöffnete Blisterpackung oder die Durchstechflasche von Eylea[®] bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterverpackung oder der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung ist vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe, Verfärbungen oder jegliche Veränderungen der äußeren Erscheinung zu überprüfen und in diesem Falle zu verwerfen.

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

Für weitere Informationen, siehe Fachinformation von Eylea[®] (Stand 11/2012).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Maßnahmen (laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR) sind durch gezielte Nachverfolgung aller Hinweise auf die Risiken Endophthalmitis, arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) und Hypertonie mithilfe gezielter Fragebögen zu ergänzen. Ergebnisse zur Sicherheit aus laufenden klinischen Studien sind zur Ergänzung fehlender Informationen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung verschiedener AMD-Therapien und zur Langzeitsicherheit bereitzustellen.

Als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme wird eine nicht-interventionelle Studie zur Beurteilung der Sicherheit und alltäglichen Behandlungspraxis mit Aflibercept bei Patienten mit feuchter AMD durchgeführt werden, die bezüglich des Risikos unerwünschter Ereignisse auszuwerten ist und zusätzliche Informationen zur gleichzeitigen Anwendung verschiedener Anti-VEGF-Therapien und anderer Therapien gegen feuchte AMD, zur Langzeitsicherheit und zur Dosierung nach dem Inverkehrbringen liefern wird (PASS).

Neben der Kennzeichnung in Fach- und Gebrauchsinformation als routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung wird für einige identifizierte Risiken (bedeutend: Endophthalmitis, vorübergehender Augeninnendruckanstieg, Bindehautblutung, Augenschmerzen, Glaskörperabhebung, Glaskörperschlieren, Einriss des retinalen Pigmentepithels; potentiell: traumatischer Katarakt) als zusätzliche Maßnahme ein Schulungsprogramm für Ärzte und Patienten für notwendig erachtet.