

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: 20.09.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen	13
Abbildung 2: Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen	13
Abbildung 3: Veränderung der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen	14
Abbildung 4: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs bezüglich der Wirksamkeit von Aflibercept gegenüber Ranibizumab (Forest-Plots).....	17

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem, offiziell Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose Classification
BCVA	Best Corrected Visual Acuity, bestkorrigierte Sehschärfe
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
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
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Fc	Fragment crystalline, Kristallinfragment
GALILEO	General Assessment Limiting InfiLtration of Exudates in central retinal vein Occlusion with VEGF Trap-Eye
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG1	Immunglobulin G1
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
KI	Konfidenzintervall
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
OR	Odds Ratio
PASS	Post Authorisation Safety Study
PIGF	Placental Growth Factor, Plazenta-Wachstumsfaktor
PSUR	Periodic Safety Update Report
RG	Retinologische Gesellschaft
RVV	Retinaler Venenverschluss
VEGF(R)	Vascular Endothelial Growth Factor (-Receptor), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (-Rezeptor)
VEGF Trap-Eye 2Q4	Verabreichung von 2mg VEGF Trap-Eye monatlich
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVV	(Retinaler) Zentralvenenverschluss

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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:	Dr. Melita Dietze
Position:	Leitung Health Policy Operations Market Access
Adresse:	Gebäude K56 51366 Leverkusen
Telefon:	+49 214 30 58238
Fax:	+49 214 30 68406
E-Mail:	melita.dietze@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 Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) erwiesen haben.

Aflibercept wurde speziell biotechnologisch entwickelt, um die potentesten VEGF-Bindungsdomänen zu enthalten. Es handelt sich um ein Fusionsprotein, das 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 und bindet VEGF mit höherer Affinität als die nativen VEGF-Rezeptoren. Ferner besitzt Aflibercept eine höhere Bindungsaffinität zu allen VEGF-A-Isoformen als alle anderen in der Ophthalmologie verfügbaren Anti-VEGF-Substanzen. Im Vergleich zu anderen Anti-VEGF-Molekülen bindet Aflibercept darüber hinaus an PlGF und VEGF-B, ebenso mit einer höheren Affinität als die nativen Rezeptoren.

Aflibercept wurde speziell zum Eingreifen in Prozesse entwickelt, die mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität und dem Wachstum neuer Blutgefäße einhergehen, die zu Netzhautödemen, Ischämien und Blutungen im Rahmen von neovaskulären Erkrankungen des Auges führen. Die kompetitive Bindung und Inaktivierung aller VEGF-A-Isoformen sowie PlGF und VEGF-B führt zu einer Reduktion der vaskulären Permeabilität, Inhibition von neovaskulärem Wachstum und in geringerem Maße zu einer anti-inflammatorischen Wirkung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Anforderung an eine intravitreale Gabe wird Aflibercept mit kompatibelem Trägerstoff und als iso-osmotische Lösung formuliert sowie entsprechend den Vorgaben für die IVOM spezifisch aufgereinigt.

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 einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).	26.08.2013	B
a: Angabe „A“ bis „Z“		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).	22.11.2012

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	
B	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss)	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)

Für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept (Eylea®) wird im hier relevanten Anwendungsgebiet das Arzneimittel Ranibizumab (Lucentis®) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Ranibizumab ist nach den aktuellen medizinischen Erkenntnissen das einzige zugelassene Medikament, das von den ophthalmologischen Fachgesellschaften als *First Line*-Therapie des Makulaödems infolge eines ZVV empfohlen wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Auswahl und Benennung von Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgte anhand der Kriterien, die der G-BA in Kapitel 5, § 8 seiner Verfahrensordnung vorgibt:

- Kriterium 1 wird durch die Wirkstoffe Ranibizumab (Lucentis®) und Dexamethason (Ozurdex®) erfüllt, die für das Anwendungsgebiet ZVV in Deutschland zugelassen sind.
- Kriterium 2 ist nicht relevant, da nichtmedikamentöse Behandlungen als ZVT nicht in Betracht kommen.
- Kriterium 3 wird von keiner Arzneimittelanwendung oder nichtmedikamentösen Behandlung erfüllt und ist nicht relevant.
- Kriterium 4 wird ausschließlich durch Ranibizumab erfüllt. Ranibizumab ist aufgrund von aktuellen Konsensusempfehlungen durch die Fachgesellschaften der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte, 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. Dexamethason Implantat wird nur als *Second Line*-Therapie empfohlen.
- Kriterium 5: Aus der Abhandlung der vorangegangenen Kriterien verbleibt einzig der Wirkstoff Ranibizumab (Lucentis®) als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie.

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)

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurde in der Indikation Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV ein indirekter Vergleich zwischen dem Zulassungsstudienprogramm des zu untersuchenden Arzneimittel Aflibercept (zwei Phase III-Studien; COPERNICUS/GALILEO) und der Zulassungsstudie der ZVT Ranibizumab (CRUISE) durchgeführt.

In diesen drei Studien wurde zwischen Woche 0 und Woche 24 die jeweilige aktive Therapie (2,0mg Aflibercept sowie 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab) monatlich verabreicht und deren Wirksamkeit mit Placebo (Scheininjektionen) verglichen. Ab Woche 24 unterschieden sich die Kontrollarme der drei Studien derart voneinander, dass der indirekte Vergleich auf das Intervall zwischen Woche 0 und Woche 24 beschränkt werden musste.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden nach 24 Wochen untersucht:

- I) Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben
- II) Mittlere Veränderung der BCVA
- III) Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25
- IV) Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit

Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien

Bei einer rein qualitativen Betrachtung der Ergebnisse der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte nach 24 Wochen wurde ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Aflibercept gegenüber Ranibizumab durchgehend bei allen patientenrelevanten Endpunkten ermittelt.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Unterschiede bezogen auf die Wirksamkeitsendpunkte für die Studien COPERNICUS, GALILEO, die integrierte Analyse (der gepoolten Daten aus COPERNICUS/GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheininjektion.

Anmerkung: Im Folgenden wird die Bezeichnung VEGF Trap-Eye synonym für Aflibercept verwendet (siehe Modul 4, Abschnitt 4.1).

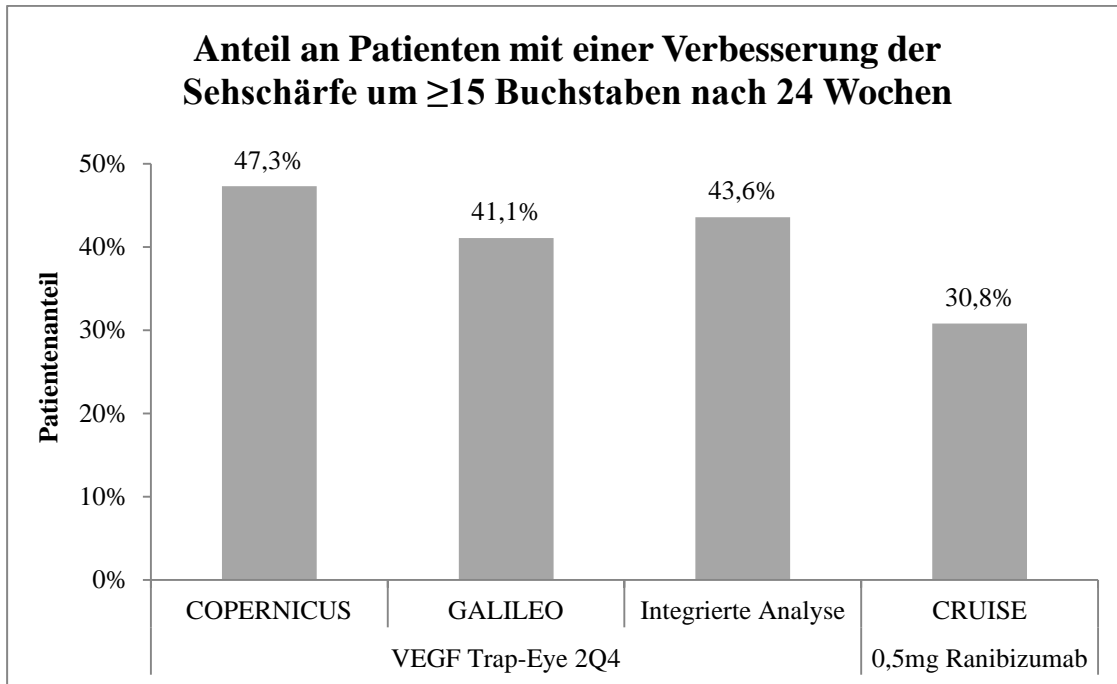


Abbildung 1: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben

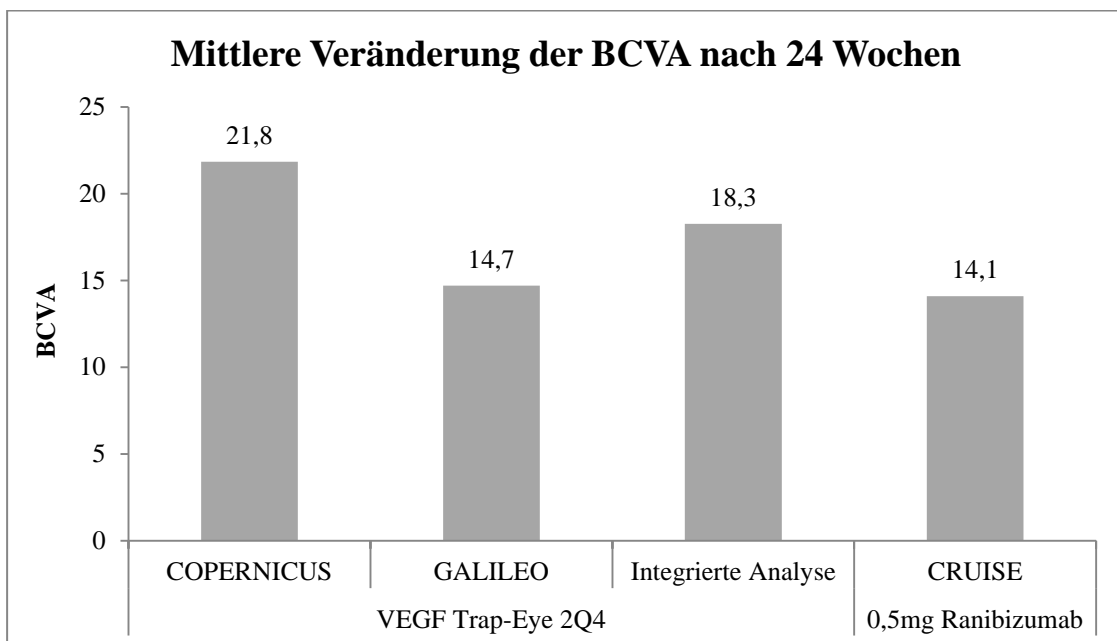


Abbildung 2: Mittlere Veränderung der BCVA

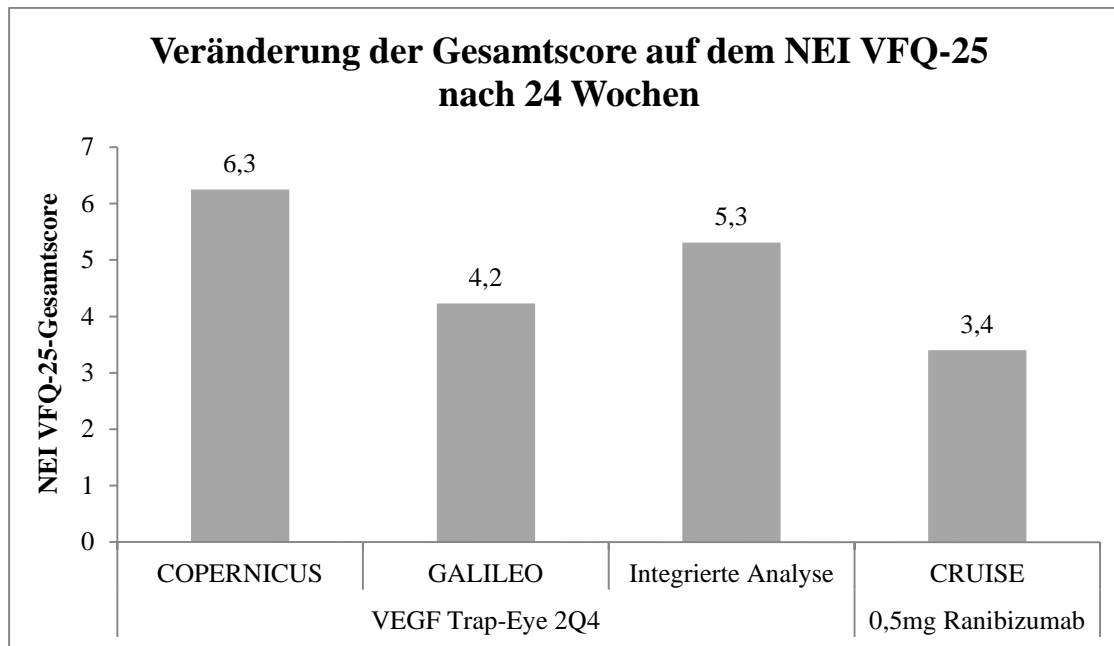


Abbildung 3: Veränderung der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25

Sicherheit und Verträglichkeit:

- Die anhand der COPERNICUS-, GALILEO- und CRUISE-Studien dargestellten Sicherheitsprofile unterscheiden sich nicht merklich, d. h. die Behandlung mit Aflibercept unterliegt einer mit Ranibizumab vergleichbaren Sicherheit und Verträglichkeit.

Ergebnisse indirekter Vergleich

Es besteht ein rein qualitativer (numerischer), jedoch statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab bezüglich aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte.

Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen:

- Das OR für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben lag mit OR=1,53 (95% KI: [0,71; 3,32]) numerisch zugunsten von Aflibercept.

Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen:

- Der mithilfe des *Random Effects*-Modells berechnete mittlere Unterschied der mittleren Veränderung der BCVA zwischen Aflibercept und Ranibizumab lag mit 3,79 Buchstaben (95% KI: [-3,61; 11,18]) zugunsten von Aflibercept.

Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen:

- Der mithilfe des *Fixed Effects*-Modells berechnete mittlere Unterschied der mittleren Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 zwischen Aflibercept und Ranibizumab lag bei 1,73 Punkten (95% KI: [-1,83; 5,29]) zugunsten von Aflibercept.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)	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)

Zur Formulierung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der ZVT Ranibizumab wurde ein, auf den patientenrelevanten Endpunkten aus den Zulassungsstudien basierender, indirekter Vergleich zwischen dem zu untersuchenden Arzneimittel Aflibercept (COPERNICUS- und GALILEO-Studie) und der ZVT Ranibizumab (CRUISE-Studie) zwischen Studienbeginn und Woche 24 durchgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der indirekte Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab erfolgte auf Basis der oben genannten Studien mit dem Evidenzgrad Ib und wurde in Form einer adjustierten Analyse durchgeführt. Zusammenfassend lassen sich Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten:

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen:

- Das OR für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben lag mit OR=1,53 (95% KI: [0,71; 3,32]) numerisch zugunsten von Aflibercept. Der Unterschied gegenüber Ranibizumab war jedoch statistisch nicht signifikant.
- Es besteht ein qualitativer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit Aflibercept gegenüber Ranibizumab bezüglich des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen.

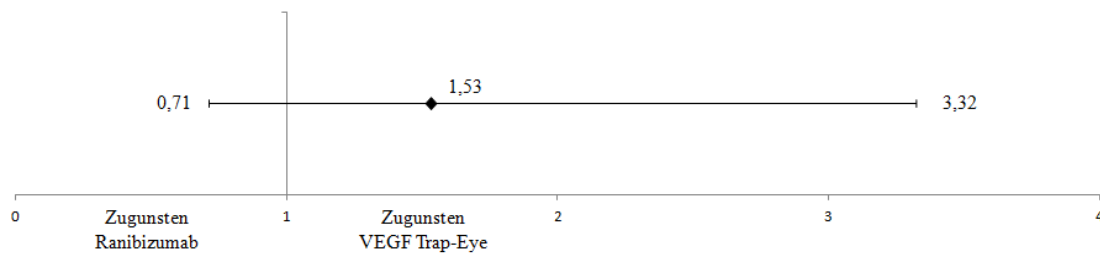
Mittlere Veränderung der BCVA im Studienverlauf nach 24 Wochen:

- Der mithilfe des *Random Effects*-Modells berechnete mittlere Unterschied der mittleren Veränderung der BCVA nach 24 Wochen zwischen Aflibercept und Ranibizumab lag mit 3,79 Buchstaben (95% KI: [-3,61; 11,18]) zugunsten von Aflibercept. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.
- Es besteht ein qualitativer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit Aflibercept gegenüber Ranibizumab bezüglich der mittleren Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen.

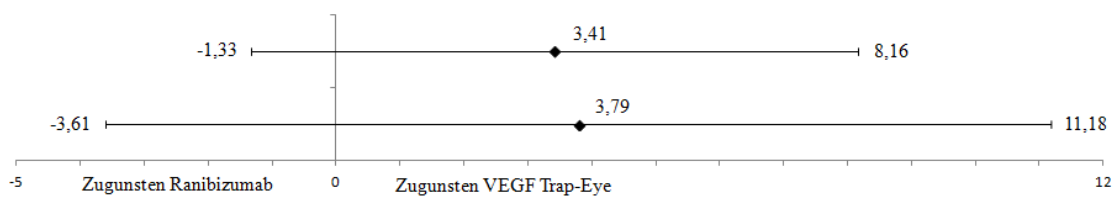
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen:

- Der mithilfe des *Fixed Effects*-Modells berechnete mittlere Unterschied der mittleren Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen zwischen Aflibercept und Ranibizumab lag bei 1,73 Punkten (95% KI: [-1,83; 5,29]) zugunsten von Aflibercept. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.
- Es besteht ein qualitativer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit Aflibercept gegenüber Ranibizumab bezüglich der mittleren Verbesserung der visusbasierten Lebensqualität nach 24 Wochen.

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben (Odds Ratio)



Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen (mittlerer Unterschied)



Mittlere Veränderung der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen (mittlerer Unterschied)

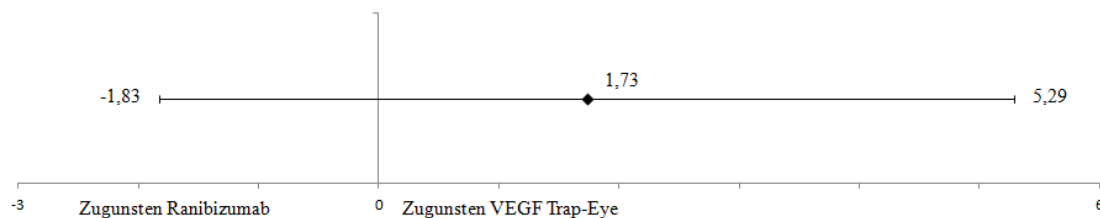


Abbildung 4: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs bezüglich der Wirksamkeit von Aflibercept gegenüber Ranibizumab (Forest-Plots)

Anmerkung zur obigen Abbildung: Die Forest-Plots für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen (mittlerer Unterschied)“ zeigen die Ergebnisse des *Fixed Effects*-Modells (oberer Plot) sowie des *Random Effects*-Modells (unterer Balken).

Fazit zum Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab

- Das vorliegende Nutzendossier basiert auf den Ergebnissen der Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE. Diese verfügen über die Evidenzstufe Ib, so dass die Ergebnissicherheit dieser Studien und die Aussagekraft der aus diesen Studien formulierten Schlussfolgerungen als hoch zu betrachten sind.
- Es besteht ein Hinweis darauf, dass mehr mit Aflibercept behandelte Patienten eine deutliche Verbesserung der Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 15 Buchstaben) erreichen als unter der Behandlung mit Ranibizumab.
- Es besteht ein Hinweis darauf, dass sich die Sehschärfe von mit Aflibercept behandelten Patienten stärker verbessert als unter der Behandlung mit Ranibizumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es besteht ein Hinweis darauf, dass sich die visusbezogene Lebensqualität gemäß NEI VFQ-25 von mit Aflibercept behandelten Patienten stärker verbessert als unter der Behandlung mit Ranibizumab.

Demnach liegt insgesamt ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Zusatznutzen unter der Therapie mit Aflibercept gegenüber der ZVT Ranibizumab bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV vor, der allerdings über alle patientenrelevanten Endpunkte einheitlich vorhanden ist. Obwohl der indirekte Vergleich keine Signifikanz ergab, hat Aflibercept konsistent und ohne Ausnahme bei allen patientenrelevanten Endpunkten einen Vorteil gegenüber Ranibizumab gezeigt.

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 desj Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.

Zusammengefasst ergibt sich 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.

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)

Bei einem Makulaödem infolge eines 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zielpopulation des im Rahmen dieses Nutzendossiers betrachteten Wirkstoffs Aflibercept bilden gemäß Fachinformation alle erwachsenen Patienten mit einer diagnostizierten Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen ZVV. Die Patienten leiden in der Regel an plötzlich eintretenden starken Sehbeeinträchtigungen bis zum Verlust des Sehvermögens. Der ZVV zählt zu den häufigsten Erblindungsursachen älterer Menschen. Der Sehverlust entsteht letztlich nicht durch den Verschluss des Gefäßes, sondern durch die Ausbildung des Makulaödems und/oder durch die Blutungen infolge des Venenverschlusses. Weitere Folgen können Neovaskularisationen, Glaskörperblutungen und die Ausbildung eines neovaskulären Glaukoms sein. Die Patienten sind in der Regel nicht jünger als 40 Jahre, ein Großteil ist sogar älter als 70 Jahre. Zudem ist bei Vorliegen eines ZVV an einem Auge auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, am zweiten Auge zu erkranken.

Bei der Prävalenz des Makulaödems infolge eines retinalen ZVV in Deutschland ist aufgrund limitierter und z. T. nicht konsistenter epidemiologischer Daten von mindestens 22.800 und maximal 76.350 Patienten auszugehen, wobei die Untergrenze eine plausiblere Einschätzung darstellt. Überträgt man aufgrund fehlender Daten Inzidenzen aus US-Studien auf Deutschland, ergibt sich eine geschätzte 1-Jahres-Inzidenz von insgesamt 13.083 Personen.

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)

Der Bedarf an wirksamen visusverbessernden und nebenwirkungsarmen Behandlungsmöglichkeiten des Makulaödems infolge eines ZVV ist hoch.

Der Wirkstoff Ranibizumab ist – neben Aflibercept – bislang der einzige für die Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV zugelassene VEGF-Inhibitor. Aflibercept konnte in klinischen Studien bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV sehr gute Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit nachweisen. Im Vergleich zu Ranibizumab bestätigt Aflibercept *in vitro* eine größere Potenz, eine stärkere Bindung an das VEGF-Molekül, ein breiteres Wirkspektrum durch die Bindung von PlGF und eine längere Wirkdauer. Die vorteilhafteren pharmakodynamischen Eigenschaften weisen darauf hin, dass Aflibercept den Erfordernissen einer adäquaten Therapie des Makulaödems infolge eines ZVV in besonderer Weise gerecht wird, zumal sich diese Erkrankung u. a. durch vielfach höhere VEGF-Spiegel als andere Retinopathien auszeichnet.

Weitere Behandlungsoptionen wie z.B. Kortikosteroide werden in Deutschland von den Fachgesellschaften nicht zum *First Line*-Einsatz in der Therapie einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV empfohlen. Demnach gelten VEGF-Wirkstoffe als Mittel der ersten Wahl, Steroidimplantate als „*Rescue*“-Therapie. Zudem zeigt das Dexamethason-Implantat aufgrund seines schlechteren Sicherheitsprofils und seiner nicht mit der Fachinformation kompatiblen Wirkdauer eine erhebliche therapeutische Lücke zu Aflibercept auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aflibercept ist bereits in der Indikation „feuchte AMD“ zugelassen und zählt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und nebenwirkungsarmen Anwendung schon jetzt zu den Standardtherapien.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)	20.145
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 erwachsene Patienten mit einer diagnostizierten Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) infrage. Das Ausmaß des Nutzens (und Schadens) ist absolut bestimmbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)	nicht quantifizierbar	20.145

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
B	Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)	Im 1. Jahr: 3.243,06 € (min.) 12.972,24 € (max.)	Im 1. Jahr: 65.331.443,70 € (min.) 261.325.744,80 € (max.)
		Ab dem 2. Jahr: 0 € (min.) 12.972,24 € (max.)	Ab dem 2. Jahr: 0 € (min.) 261.325.744,80 € (max.)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Im 1. Jahr: 65.331.443,70 € (min.) 261.325.744,80 € (max.)
Ab dem 2. Jahr: 0 € (min.) 261.325.744,80 € (max.)

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

Tabelle 1-13: 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
Kodierung^a	Kurzbezeichnung			
B	Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)	Im 1. Jahr: 3.243,06 € (min.) 12.972,24 € (max.)	Im 1. Jahr: 65.331.443,70 € (min.) 261.325.744,80 € (max.)
			Ab dem 2. Jahr: 0 € (min.) 12.972,24 € (max.)	Ab dem 2. Jahr: 0 € (min.) 261.325.744,80 € (max.)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Im 1. Jahr: 65.331.443,70 € (min.) 261.325.744,80 € (max.)
Ab dem 2. Jahr: 0 € (min.) 261.325.744,80 € (max.)

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)	Ranibizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV)	Im 1. Jahr: 3.605,22 € (min.) 14.420,88 € (max.) Ab dem 2. Jahr: 0 € (min.) 14.420,88 € (max.)	Im 1. Jahr: 72.627.156,90 € (min.) 290.508.627,60 € (max.) Ab 2. Jahr: 0 € (min.) 290.508.627,60 € (max.)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Für den Bedarfsfall sollte steriles Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

Nach einer intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen.

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 2mg. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Injektion des gesamten Volumens könnte in einer Überdosierung resultieren.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vor der Anwendung kann die ungeöffnete Blisterpackung oder die Durchstechflasche von Eylea[®] 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 08/2013).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Maßnahmen (laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR) sind durch gezielte Nachverfolgung aller Hinweise auf bedeutende, identifizierte Risiken (Endophthalmitis, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks, Einriss des Pigmentepithels) sowie durch bedeutende potenzielle Risiken mithilfe gezielter Fragebögen zu ergänzen. Ergebnisse zur Langzeitsicherheit, Daten zur Dosierung nach Markteinführung, Informationen zur Anwendung von Eylea® bei Patienten mit unkontrolliertem Glaukom sowie Daten zur gleichzeitigen Anwendung verschiedener VEGF-Therapien und anderer Therapien sind zur Ergänzung fehlender Informationen bereitzustellen.

Als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme wird eine nicht-interventionelle Studie zur Beurteilung der Sicherheit und alltäglichen Behandlungspraxis mit Aflibercept bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) und bei Patienten mit feuchter AMD durchgeführt werden (PASS-Studie).

Neben den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in Fachinformation und Gebrauchsinformation) werden für die bedeutenden, identifizierten Risiken und für einen Teil der bedeutenden, potentiellen Risiken, namentlich Katarakt, Medikationsfehler, Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs und Embryo-Feto-Toxizität als essenzieller Bestandteil des Risk-Management-Plans zusätzliche Schulungsunterlagen (Education Material) für Ärzte und Patienten bereitgestellt.