

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.11.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
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	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
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	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Ergebnisse der MYRROR-Studie - Effektschätzer und Konfidenzintervalle jeweils nach 24 und 48 Wochen.....	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
APTC	Anti-Platelet Trialists‘ Collaboration
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCVA	Best Corrected Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EQ-5D	Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
Fc	Fragment, crystallizable (kristallisierbares Fragment)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HrQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IgG1	Immunglobulin G1
KI	Konfidenzintervall
mCNV	Myope choroidale Neovaskularisation
NE	Not Estimable
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
OR	Odds Ratio
PlGF	Placental Growth Factor (Plazenta-Wachstumsfaktor)
PM	Pathologische Myopie
RR	Relatives Risiko
RVV	Retinaler Venenverschluss
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVV	Zentralvenenverschluss

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Name:	Jan-Christoph Tilly
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Gebäude K56 51366 Leverkusen
Telefon:	+49 214 30 47216
Fax:	+49 214 30 68406
E-Mail:	jan-christoph.tilly@bayer.com

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 Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Aflibercept
Handelsname:	Eylea® 40mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche bzw. Eylea® 40mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (noch nicht im Handel)
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)

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

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

Aflibercept unterscheidet sich von Ranibizumab durch eine höhere Bindungsaffinität zu VEGF-A, die länger anhaltende Hemmung von VEGF sowie die zusätzliche Bindung von PlGF.

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 einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	28.10.2015	E
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
Eylea [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)	22.11.2012
Eylea [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)	26.08.2013
Eylea [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer	06.08.2014

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	
Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [(ZVV])	24.02.2015

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	
E	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)	Ranibizumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde am 13.05.2015 für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.

Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) folgt der Festlegung der ZVT in der oben genannten Indikation.

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)

Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit und Sicherheit) von Aflibercept in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV wurde in der randomisierten kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie MYRROR nachgewiesen. Als Komparator wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden die Scheinbehandlung gewählt. Ranibizumab war zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht für die Behandlung der mCNV zugelassen.

Da direkte Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab derzeit nicht vorliegen und ein valider indirekter Vergleich ebenfalls nicht möglich ist, kann aus rein formalen Gründen kein Nachweis zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT Ranibizumab dargelegt werden.

Das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Aflibercept wird nachfolgend anhand der Ergebnisse der Zulassungsstudie MYRROR dargestellt. Die Studiendauer betrug insgesamt 48 Wochen. Der primäre Endpunkt war bereits nach 24 Wochen erreicht. Da in Woche 24 alle Patienten der Kontrollgruppe obligatorisch eine Afliberceptinjektion erhielten, wird das Verzerrungspotenzial der Studienendpunkte nach 48 Wochen als hoch eingestuft.

Aflibercept weist für alle patientenrelevanten Endpunkte, die eine Verbesserung des Krankheitszustands abbilden, einen statistisch signifikanten und therapeutisch relevanten Vorteil gegenüber der Scheinbehandlung auf:

- „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“: Die Patienten gewannen bis Woche 24 durchschnittlich 14,09 (95%-KI [10,8; 17,37]) bzw. 9,54 (95%-KI [5,41; 13,67]) ETDRS-Buchstaben bis Woche 48 mehr unter Therapie mit Aflibercept im Vergleich zur Scheinbehandlung.
- „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“: Der adjustierte Unterschied für Aflibercept im Vergleich zur Scheinbehandlung lag nach 24 Wochen bei 49,64% ($p < 0,0001$; RR 4,85, 95%-KI [1,92; 12,22]) für die ≥ 10 Buchstaben-Gewinner bzw. 28,7% ($p = 0,0026$; RR 4,02, 95%-KI [1,33; 12,13]) für die ≥ 15 Buchstaben-Gewinner

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und nach 48 Wochen bei 26,94% (p=0,0079; RR 1,61, 95%-KI [1,05; 2,47]) bzw. 21,58% (p=0,0437; RR 1,69, 95%-KI [0,94; 3,03]).

- „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“: Der adjustierte Unterschied für Aflibercept im Vergleich zur Scheinbehandlung lag nach 24 Wochen bei -25,81% (p<0,0001; RR 0,02, 95%-KI [0; 0,35]) bzw. -6,45% (p=0,0155; RR 0,07, 95%-KI [0; 1,43]) und nach 48 Wochen bei -21,47% (p=<0,0001; RR 0,05, 95%-KI [0,01; 0,38]) bzw. -5,34% (p=0,1005; RR 0,17, 95%-KI [0,02; 1,81]).
- „Veränderungen auf dem NEI VFQ-25 Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert“: Nach 24 Wochen lag ein statistisch signifikanter und therapeutisch relevanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Aflibercept vor (p=0,0104). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand auch nach 48 Wochen weiter (p=0,0041).

Die Endpunkte aus den Kategorien „Mortalität“, „Unerwünschte Ereignisse“ sowie die Subskalen zum NEI VFQ-25 und der EQ-5D zeigen keine therapeutischen Vorteile von Aflibercept gegenüber der Kontrollgruppe.

Tabelle 1-8: Ergebnisse der MYRROR-Studie jeweils nach 24 und 48 Wochen - Effektschätzer und Konfidenzintervalle

Mortalität	Woche	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	Unterschied [95% KI] p-Wert
Gesamtmortalität	24	0,34 [0,01; 17,72]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]	NE
	48	0,34 [0,01; 17,72]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]	NE
Morbidität (kontinuierliche Variablen)	Woche	Mittlerer Unterschied [95%-KI], p-Wert			
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert	24	14,09 [10,8; 17,37] <0,0001			
	48	9,54 [5,41; 13,67] <0,0001			
Morbidität (binäre Variablen)	Woche	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	Unterschied [95% KI] p-Wert
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	24	13,95 [4,2; 46,31]	4,85 [1,92; 12,22]	-0,5 [-0,64; -0,35]	49,64 [35,01; 64,27] <0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	48	3,32 [1,38; 8,00]	1,61 [1,05; 2,47]	-0,27 [-0,46; -0,08]	26,94 [7,55; 46,33] 0,0079
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	24	6,03 [1,7; 21,46]	4,02 [1,33; 12,13]	-0,29 [-0,43; -0,14]	28,7 [14,35; 43,04] 0,0026
	48	2,48 [1,02; 6,02]	1,69 [0,94; 3,03]	-0,22 [-0,41; -0,03]	21,58 [2,63; 40,54] 0,0437
Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	24	0,02 [0; 0,27]	0,02 [0; 0,35]	0,26 [0,1; 0,41]	-25,81 [-41,21; -10,4] <0,0001
	48	0,03 [0,00; 0,30]	0,05 [0,01; 0,38]	0,21 [0,07; 0,36]	-21,47 [-36,35; -6,59] <0,0001
Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	24	0,07 [0; 1,4]	0,07 [0; 1,43]	0,06 [-0,02; 0,15]	-6,45 [-15,1; 2,2] 0,0155
	48	0,16 [0,01; 1,84]	0,17 [0,02; 1,81]	0,05 [-0,04; 0,14]	-5,34 [-14,26; 3,57] 0,1005
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)	Woche	Mittlerer Unterschied [95%-KI], p-Wert			
NEI VFQ-25-Gesamtscore	24	5,21 [1,25; 9,18], 0,0104			
	48	6,21 [2,01; 10,42] 0,0041			
Score auf der Subskala für Aktivitäten in der Ferne	24	4,13 [-1,57; 9,84] 0,1537			
	48	5,42 [-0,65; 11,49] 0,0796			
Score auf der Subskala für Aktivitäten in der Nähe	24	6,34 [0,25; 12,43] 0,0414			
	48	5,36 [-1,20; 11,91] 0,1082			
Score auf der Subskala für Abhängigkeit von Anderen	24	4,34 [-2,32; 11,01] 0,1994			
	48	3,57 [-3,14; 10,29] 0,2942			
EQ-5D-Gesamtscore	24	0 [-0,06; 0,05] 0,869			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	48	0,05 [0,00; 0,10] 0,0408			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Woche	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	Unterschied [95% KI] p-Wert
UE	24	2,02 [0,88; 4,62]	1,42 [0,90; 2,21]	-0,17 [-0,37; 0,03]	17,4 [-2,7; 37,5] 0,0939
	48	1,71 [0,74; 3,98]	1,21 [0,87; 1,68]	-0,12 [-0,32; 0,07]	12,3 [-7,5; 32,00] 0,2109
Okulare UE	24	1,25 [0,45; 3,45]	1,19 [0,53; 2,68]	-0,04 [-0,20; 0,13]	3,7 [-12,7; 20,1] 0,6677
	48	0,85 [0,36; 2,01]	0,90 [0,51; 1,58]	0,04 [-0,16; 0,23]	-3,6 [-23,0; 15,8] 0,7122
Nicht-okulare UE	24	1,65 [0,70; 3,89]	1,36 [0,78; 2,39]	-0,12 [-0,31; 0,08]	11,7 [-7,7; 31,1] 0,2547
	48	2,21 [0,96; 5,09]	1,50 [0,93; 2,42]	-0,20 [-0,39; 0,00]	19,5 [-0,4; 39,4] 0,0608
SUE	24	2,49 [0,13; 49,59]	2,43 [0,13; 45,86]	-0,03 [-0,07; 0,00]	3,3 [-0,4; 7,00] 0,308
	48	5,59 [0,31; 100,80]	5,22 [0,31; 88,79]	-0,08 [-0,13; -0,02]	7,7 [2,2; 13,2] 0,1132
Okulare SUE im Studienauge	24	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0 [0,00; 0,00]	0,0 [-0,1; 0,1] NE
	48	1,04 [0,04; 26,3]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1,1 [-1,0; 3,2] 0,5594
Nicht-okulare SUE	24	2,49 [0,13; 49,59]	2,43 [0,13; 45,86]	-0,03 [-0,07; 0,00]	3,3 [-0,4; 7,0] 0,3080
	48	3,24 [0,17; 61,9]	3,13 [0,17; 56,55]	-0,04 [-0,09; 0,00]	4,4 [0,2; 8,6] 0,2372
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24	0,33 [0,04; 2,42]	0,34 [0,05; 2,32]	0,04 [-0,05; 0,13]	-4,3 [-13,4; 4,9] 0,2527
	48	0,84 [0,16; 4,58]	0,85 [0,17; 4,17]	0,01 [-0,09; 0,11]	-1 [-10,8; 8,9] 0,8438
Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]	0,0 [-0,1; 0,1] NE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	48	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]	0,0 [-0,1; 0,1] NE
APTC-Ereignisse	24	1,04 [0,04; 26,30]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1,1 [-1; 3,2] 0,5594
	48	1,04 [0,04; 26,30]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1,1 [-1; 3,2] 0,5594

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Eylea [®] wird angewendet zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV bei Erwachsenen	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

In Ermangelung direkter Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und der ZVT Ranibizumab sowie des Fehlens von adäquaten Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs **kann aus formalen Gründen der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab nicht belegt werden.**

Zur Darstellung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept wurden die Ergebnisse der Zulassungsstudie MYRROR herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Zusammenschau aller Endpunkte zeigt sich insgesamt eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der Scheinbehandlung bei der Behandlung von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV. Dieses Ergebnis ergibt sich aus einer Überlegenheit von Aflibercept hinsichtlich der verschiedenen Endpunkte zur „Morbidity“ und den Ergebnissen aus dem NEI VFQ-25 Gesamtscore („Gesundheitsbezogene Lebensqualität“). Die Endpunkte „Mortality“, „Unerwünschte Ereignisse/Verträglichkeit“, sowie die Subskalen zum NEI VFQ-25 und der EQ-5D weisen keine therapeutischen Vorteile zugunsten von Aflibercept auf.

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

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

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

Die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet besteht aus erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV. Patienten mit einer mCNV ohne Visusbeeinträchtigung fallen nicht in die Zielpopulation von Aflibercept.

Zur Bestimmung der Prävalenz der visusbeeinträchtigenden mCNV in Deutschland wurde primär auf Daten eines aktuellen systematischen Literaturreviews zur Epidemiologie der mCNV von Wong *et al.* (2014) zurückgegriffen. Demnach ist von einer Prävalenz zwischen 27.666 und 80.162 Patienten für die Zielpopulation im Jahr 2015 auszugehen. Die große Spannweite spiegelt die bestehende Unsicherheit in der Datenlage wider.

Für die Inzidenz der mCNV liegen keine validen Daten vor, so dass die Inzidenz der mCNV in Deutschland nicht ermittelt werden kann.

Hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz der mCNV in Deutschland sind innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen zu erwarten. Es ergibt sich kein Hinweis darauf, dass sich die Prävalenz und Inzidenz in den letzten Jahrzehnten geändert hat.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

In der Aflibercept-Zulassungsstudie MYRROR wurde das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Aflibercept für Patienten mit einer mCNV belegt. Somit steht für mCNV-Patienten, einschließlich derjenigen Patienten, die auf eine Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab bisher nicht ansprechen oder mittlerweile nicht mehr ansprechen, nun ein weiterer, noch potenterer VEGF-Inhibitor zur Verfügung, der ein höheres Potenzial aufweist, sowohl morphologische als auch funktionelle Therapieerfolge zu erzielen und dies bei Vorliegen eines günstigen Nebenwirkungsprofils.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Eylea [®] wird angewendet zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV bei Erwachsenen	27.666 – 80.162
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: 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			
E	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV bei Erwachsenen	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	Kein Zusatznutzen belegbar	27.666 – 80.162

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 1-12 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 1-12: 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		
E	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV bei Erwachsenen	Im ersten Behandlungsjahr:	
		1.037,07 €(min.)	28.691.578,62 €(min.)
		12.444,84 €(max.)	997.603.264,08 €(max.)
		In den Folgejahren:	
		0,- €(min.)	0,- €(min.)
		12.444,84 €(max.)	997.603.264,08 €(max.)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Im ersten Behandlungsjahr:	
	28.691.578,62 €(min.)
	997.603.264,08 €(max.)
In den Folgejahren:	
	0,- €(min.)
	997.603.264,08 €(max.)

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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			
E	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV bei Erwachsenen	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	Im ersten Behandlungsjahr:	
			1.037,07 €(min.)	28.691.578,62 € (min.)
			12.444,84 €(max.)	997.603.264,08 € (max.)
			In den Folgejahren:	
			0,- €(min.)	0,- € (min.)
	12.444,84 €(max.)	997.603.264,08 € (max.)		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Im ersten Behandlungsjahr:	
28.691.578,62 €(min.)	
997.603.264,08 €(max.)	
In den Folgejahren:	
0,- €(min.)	
997.603.264,08 €(max.)	

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: 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				
E	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)	Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	Im ersten Behandlungsjahr:	
				1.191,87 € (min.)	32.974.275,42 € (min.)
				14.302,44 € (max.)	1.146.512.195,28 € (max.)
				In den Folgejahren:	
				0,- €(min.)	0,- €(min.)
				14.302,44 € (max.)	1.146.512.195,28 € (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 Handdesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrerr werden empfohlen.

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

Es wurde keine Studie 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, Verfärbung oder jegliche Veränderung 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 10/2015).

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

Neben der Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation als routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung wird für einige bedeutende Risiken (identifiziert: Erblindung Endophthalmitis, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks, Einrisse des retinalen Pigmentepithels, Netzhautleinrisse, Netzhautablösung, Katarakt, traumatische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Katarakt, Glaskörperblutung, Glaskörperabhebung) als zusätzliche Maßnahme ein Schulungsprogramm für Ärzte und Patienten durchgeführt.