

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: 09.03.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Ergebnisse der VIBRANT-Studie - Effektschätzer und Konfidenzintervalle jeweils nach 24 und 52 Wochen.....	11
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	17
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

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
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
Fc	Fragment, crystallizable (kristallisierbares Fragment)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG1	Immunglobulin G1
OR	Odds Ratio
PIGF	Placental Growth Factor (Plazenta-Wachstumsfaktor)
RR	Relatives Risiko
RVV	Retinaler Venenverschluss
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
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, die sich in der Therapie der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) als wirksam erwiesen haben. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Dexamethason wirkt – wie alle Substanzen dieser Klasse – entzündungshemmend, indem es die Ödembildung, Fibrinablagerung und kapilläre Leckage unterdrückt. Darüber hinaus wird die Expression von VEGF gehemmt.

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 Venenverschlusses (RVV) (Venastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [(ZVV)]*	24.02.2015	D
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
* In der aktuellen Version der Fachinformation wurde das bereits zugelassene Anwendungsgebiet ZVV mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet VAV zusammengefasst. Dieses Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet VAV.		

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
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 Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	06.08.2014

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	
D	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	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) wurden am 05.11.2014 für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) Ranibizumab oder die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

GRID-Laserkoagulation im Ergänzungs- oder Alternativverhältnis als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA], 2014a).

Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) kann der Festlegung der ZVT – im Besonderen der GRID-Laserkoagulation – nicht folgen (siehe dazu auch Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Mehrere Studien der Evidenzstufe Ib zeigen die Überlegenheit der Anti-VEGF-Therapie gegenüber der GRID-Lasertherapie sodass die GRID-Lasertherapie nicht als gleichwertige Therapie im Anwendungsgebiet angesehen werden kann. Die Fachgesellschaften haben diese Evidenz aufgenommen und in ihren Empfehlungen Ranibizumab als Therapie der ersten Wahl klassifiziert. Die GRID-Laserkoagulation wird als weniger effektive Therapieoption der zweiten Wahl eingestuft, wobei insgesamt „[...] unklar ist, ob bei einer ischämischen Makulopathie oder einem makulären VAV eine GRID-Laserkoagulation sinnvoll ist.“. Somit entspricht die GRID-Lasertherapie bei der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV nicht dem aktuellen Stand der medizinischen Praxis und kommt folglich nicht als ZVT infrage.

Aus Sicht von BAYER stellt nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis für das zu bewertende Arzneimittel Eylea[®] (Aflibercept) im relevanten Anwendungsgebiet Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV das Arzneimittel Lucentis[®] (Ranibizumab) die alleinige ZVT dar.

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)

Zum Zeitpunkt der Studienplanung war Ranibizumab noch nicht für die Behandlung des VAV zugelassen. Daher wurde nach Absprache mit den Zulassungsbehörden die GRID-Lasertherapie als Komparator für die VIBRANT-Studie gewählt. In der Zwischenzeit hat Ranibizumab die GRID-Laserkoagulation als Standardtherapie bei der Behandlung des retinalen VAV abgelöst.

In Ermangelung direkter Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab sowie des Fehlens adäquater Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs konnten keine Nachweise zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT Ranibizumab dargelegt werden. Zur Darstellung des grundsätzlich positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie VIBRANT dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aflibercept weist für alle Endpunkte, die eine Verbesserung des Krankheitszustands abbilden, einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Laserbehandlung auf:

- „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ (primärer Studienendpunkt): Der adjustierte Unterschied für Aflibercept versus Laser lag nach 24 Wochen bei 26,6% ($p=0,0003$; RR 1,98 [1,33; 2,93]) und nach 52 Wochen bei 16,2% ($p=0,0296$; RR 1,39 [1,02; 1,88]).
- „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“: Der adjustierte Unterschied für Aflibercept versus Laser lag nach 24 Wochen bei -4,4 ($p=0,0426$; RR 0,11 [0,01; 2,01]) und nach 52 Wochen bei 1 ($p=0,5680$; RR 1,98 [0,18; 21,43]) ETDRS-Buchstaben.
- „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“: die Patienten gewannen durchschnittlich 10,5 [7,1; 14,0] bzw. 5,2 [1,7; 8,7] ETDRS-Buchstaben mehr unter der Therapie mit Aflibercept im Vergleich zur Laserbehandlung.

Die Endpunkte aus den Kategorien „Mortalität“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Aflibercept und der Kontrollgruppe.

Ergänzend ist festzuhalten, dass das in der Zulassungsstudie von Aflibercept angewendete Dosierschema von dem seitens der EMA festgelegten Anwendungsschema für Aflibercept abweicht.

Darüber hinaus erhielten 73% der Patienten des Laserarms nach Vollendung der 24 Studienwochen zusätzlich zu ihrer Lasertherapie Aflibercept, weshalb die Ergebnisse nach 52 Wochen als hoch verzerrt zu bewerten sind.

Tabelle 1-8: Ergebnisse der VIBRANT-Studie - Effektschätzer und Konfidenzintervalle jeweils nach 24 und 52 Wochen

	Woche	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Mortalität				
Gesamtmortalität	24	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
	52	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
Morbidität (binäre Variablen)				
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert	24	3,07 [1,65; 5,72]	1,98 [1,33; 2,93]	-0,26 [-0,40; -0,12]
	52	1,91 [1,06; 3,45]	1,39 [1,02; 1,88]	-0,16 [-0,30; -0,02]
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um	24	0,11 [0,01; 1,98]	0,11 [0,01; 2,01]	0,04 [0; 0,09]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

≥15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert	52	2,00 [0,18; 22,46]	1,98 [0,18; 21,43]	-0,01 [-0,05; 0,03]
	Woche	Mittlerer Unterschied [95% KI]		
Morbidität (kontinuierliche Variablen)				
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert	24	10,5 [7,1; 14,0]		
	52	5,2 [1,7; 8,7]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)				
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 gegenüber dem Ausgangswert	24	2,6 [-0,3; 5,5]		
	52	2,5 [-0,5; 5,4]		
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne gegenüber dem Ausgangswert	24	5,7 [1,8; 9,7]		
	52	5,8 [1,7; 9,9]		
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe gegenüber dem Ausgangswert	24	7,3 [2,5; 12,2]		
	52	4,0 [-0,9; 8,9]		
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert	24	0,2 [-4,4; 4,8]		
	52	0,1 [-4,7; 4,9]		
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert	24	0,05 [-0,01; 0,10]		
	52	0,05 [-0,01; 0,10]		
	Woche	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Unerwünschte Ereignisse (UE)				
UE	24	1,13 [0,62; 2,04]	1,05 [0,83; 1,32]	-0,03 [-0,17; 0,11]
	52	1,15 [0,53 ; 2,47]	1,02 [0,90 ; 1,17]	-0,02 [-0,13 ; 0,09]
Okulare UE	24	1,60 [0,86; 2,99]	1,37 [0,90; 2,11]	-0,1 [-0,24; 0,03]
	52	1,07 [0,60 ; 1,91]	1,03 [0,77 ; 1,39]	-0,02 [-0,16 ; 0,13]
Nicht-okulare UE	24	0,86 [0,48; 1,53]	0,92 [0,69; 1,24]	0,04 [-0,11; 0,18]
	52	0,94 [0,50 ; 1,74]	0,98 [0,80 ; 1,20]	0,01 [-0,12 ; 0,15]
Schwerwiegende UE (SUE)	24	1,15 [0,42; 3,13]	1,14 [0,46; 2,82]	-0,01 [-0,1; 0,07]
	52	1,49 [0,63; 3,56]	1,42 [0,66; 3,02]	-0,05 [-0,14; 0,05]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Okulare SUE	24	3,07 [0,12; 76,26]	3,03 [0,13; 73,48]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	52	3,07 [0,12; 76,26]	3,03 [0,13; 73,48]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nicht-okulare SUE	24	1,01 [0,36; 2,82]	1,01 [0,40; 2,58]	0,00 [-0,08; 0,08]
	52	1,37 [0,57; 3,30]	1,31 [0,61; 2,84]	-0,03 [-0,13; 0,06]
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24	7,32 [0,37; 143,68]	7,08 [0,37 ; 135,08]	-0,03 [-0,07; 0]
	52	7,32 [0,37; 143,68]	7,08 [0,37; 135,08]	-0,03 [-0,07; 0]
Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24	5,17 [0,24; 109,14]	5,05 [0,25; 103,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	52	5,17 [0,24; 109,14]	5,05 [0,25; 103,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
ATPC-Ereignisse	24	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
	52	0,2 [0,01;4,18]	0,2 [0,01; 4,15]	0,02 [-0,01;0,05]

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	
D	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 VIBRANT herangezogen

In der Zusammenschau aller Endpunkte aus der Zulassungsstudie VIBRANT zeigt sich insgesamt eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der GRID-Laserkoagulation bei der Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV. Diese Überlegenheit ergibt sich aus den Ergebnissen von Aflibercept im Rahmen des Endpunktes „Morbidity“. Bei den Endpunkten „Mortality“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“ zeigen sich keine Unterschiede zwischen den betrachteten Behandlungsmethoden.

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 eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV. Patienten mit VAV ohne Makulaödem bzw. ohne Visusbeeinträchtigung fallen nicht in die Zielpopulation von Aflibercept.

Zur Bestimmung der Prävalenz des visusbeeinträchtigenden VAV in Deutschland wurde auf die Prävalenzrate aus der Arbeit von Ponto et al. (2015) zurückgegriffen, die aufgrund ihrer Aktualität, der Abbildung der Situation in Deutschland und der Präzision der Angaben hinsichtlich Alters- und Geschlechtsgruppen sowie Angaben zur Sehfähigkeit der Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

als beste Quelle identifiziert wurde. Auf dieser Basis ist von einer Gesamtzahl von 68.744 prävalenten Patienten im Jahr 2015 auszugehen.

Die 1-Jahres-Inzidenz einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines retinalen VAV liegt bei 0,056% (Petrella et al. 2012), woraus sich eine Gesamtzahl von 26.545 inzidenten Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV in Deutschland im Jahr 2015 ergibt.

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)

Da es sich um eine altersassoziierte Erkrankung handelt und die Anzahl älterer Menschen in den nächsten Jahren zunehmen wird, ist die Therapieoptimierung der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV von großer klinischer Relevanz.

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

In der Aflibercept-Zulassungsstudie VIBRANT wurde das günstige Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Aflibercept belegt. Zudem konnte erstmalig für ein Anti-VEGF-Medikament beim retinalen VAV gezeigt werden, dass eine ähnliche Wirksamkeit erreicht wird, auch wenn von einer monatlichen auf eine zweimonatliche Behandlung umgestellt wird. Dieses Ergebnis bestätigt indirekt die bereits aus anderen Indikationen bekannte, langanhaltende Wirksamkeit von Aflibercept auch beim retinalen VAV. Diese langanhaltende Wirksamkeit erweist sich in der klinischen Praxis als vorteilhaft, wenn Patienten seltener injiziert werden müssen. Auch für bereits vorbehandelte Patienten, die auf eine Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab bisher nicht ansprachen oder mittlerweile nicht mehr darauf ansprechen, steht nun ein weiterer, noch potenterer VEGF-Inhibitor zur Verfügung, der ein höheres Potenzial aufweist, sowohl morphologische als auch funktionelle Therapieerfolge zu erzielen und dies bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	23.094-59.807

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)

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			
D	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Kein Zusatznutzen belegbar	23.094-59.807

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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		
D	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Im ersten Behandlungsjahr:	
		3.118,74 € (min.)	72.026.260,02 € (min.)
		12.475,32 € (max.)	746.111.463,24 € (max.)
		In den Folgejahren:	
		0,- € (min.)	0,- € (min.)
		12.475,32 € (max.)	746.111.463,24 € (max.)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

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: 72.026.260,02 € (min.) 746.111.463,24 € (max.)
In den Folgejahren: 0,- € (min.) 746.111.463,24 € (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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
D	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Im ersten Behandlungsjahr:	
			3.118,74 € (min.)	72.026.260,02 € (min.)
			12.475,32 € (max.)	746.111.463,24 € (max.)
			In den Folgejahren:	
			0,- € (min.)	0,- € (min.)
			12.475,32 € (max.)	746.111.463,24 € (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.

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: 72.026.260,02 € (min.) 746.111.463,24 € (max.)
In den Folgejahren: 0,- € (min.) 746.111.463,24 € (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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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				
D	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Im ersten Behandlungsjahr:	
				3.575,61 € (min.)	82.575.137,34 € (min.)
				14.302,44 € (max.)	855.386.029,08 € (max.)
				In den Folgejahren:	
				0,- € (min.)	0,- € (min.)
				14.302,44 € (max.)	855.386.029,08 € (max.)
D	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	GRID-Lasertherapie*	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Im ersten Behandlungsjahr:	
				121,31 € (min.)	2.801.533,14 € (min.)
				485,24 € (max.)	29.020.748,68 € (max.)
				In den Folgejahren:	
				0,- € (min.)	0,- € (min.)
				485,24 € (max.)	29.020.748,68 € (max.)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids gewährleistet werden. Die chirurgische Handdesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperren 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 02/2015).

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