

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

*Aflibercept (Eylea®)*

Bayer Vital GmbH

## **Modul 3 C**

*Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen  
Makulaödems (DMÖ) bei Erwachsenen*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Äquivalente Visusmessenheiten .....	19
Tabelle 3-2: Therapieziel und -empfehlung beim klinisch signifikanten DMÖ auf Basis der fovealen Beteiligung (23).....	22
Tabelle 3-3: Lebenszeitprävalenz in Prozent [95% KI] des bekannten Diabetes nach Geschlecht und Altersgruppen (40).....	29
Tabelle 3-4: Altersstandardisierte Prävalenz des klinisch signifikanten DMÖ nach Subgruppen (bei Diabetikern im Alter von 20 bis 79 Jahren) (13) .....	30
Tabelle 3-5: Klinisch signifikantes DMÖ nach Diabetestyp und ethnischer Gruppe (48) .....	33
Tabelle 3-6: Prävalenzraten des DMÖ nach Stärke der Visusbeeinträchtigung (55) .....	35
Tabelle 3-7: Prävalenz des DMÖ in Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes (56) .....	36
Tabelle 3-8: Patienten mit DMÖ bzw. mit DMÖ und Visusbeeinträchtigung (57).....	36
Tabelle 3-9: Kumulative Inzidenz der visusbedrohenden Makulopathie im schlechter sehenden Auge (67, 68).....	39
Tabelle 3-10: Übersicht zu Prävalenzraten aus den dargestellten Einzelstudien .....	41
Tabelle 3-11: Ermittlung der Anzahl von Erwachsenen mit Diabetes in Deutschland in 2014.....	44
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	47
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	48
Tabelle 3-14: Systematische Literaturrecherche vom 25.03.2014 .....	49
Tabelle 3-15: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche vom 25.03.2014 (72) .....	49
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	72
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	73

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... 75

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 85

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Bestkorrigierte Sehschärfe in Abhängigkeit von der Entfernung des DMÖ vom Zentrum der Fovea (7) .....	11
Abbildung 2: Waagrecht schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel (4) .....	15
Abbildung 3: Querschnitt durch die Fovea (5).....	16
Abbildung 4: Prävalenz des DMÖ in der diabetischen Bevölkerung nach Ländern (42).....	31
Abbildung 5: Prävalenz des DMÖ nach ethnischen Subgruppen (45).....	32

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
AusDiab	The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study
BCVA	Best Corrected Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BEVPR2	Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BKK	Betriebskrankenkasse
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRT	Central Retinal Thickness (zentrale Netzhautdicke)
CSDMO	Clinically Significant Diabetic Macular Oedema
CVA	Corrected Visual Acuity
DDD	Defined Daily Dose
DEGS1	Studie der Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DMO	Diabetic Macular Oedema
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DRIVE UK	Diabetic Retinopathy In Various Ethnic Groups in UK
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
f	feet (Fuß)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GES	Geschlecht
GH	Growth Hormone
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA <sub>1c</sub>	Hämoglobin A1c (glykosyliertes Hämoglobin)
IgF-1	Insulin-like growth Factor 1
IU	International Unit
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
m	Meter
OCT	Optische Kohärenztomographie
pDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PDT	Photodynamische Therapie
PEDF	Pigment Epithelial Derived Factor
PKC-DRS2	Protein Kinase C Diabetic Retinopathy Study
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Report
RVV	Retinaler Venenverschluss
SGB	Sozialgesetzbuch
STAG	Stichtag
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor $\beta$
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UKADS	U.K. Asian Diabetes Study
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VIP	(Melbourne) Visual Impairment Project
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVV	Zentralvenenverschluss

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Für den zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept (Eylea®) wird im hier relevanten Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems“ das Arzneimittel Ranibizumab (Lucentis®) als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) benannt. Eine Aufteilung des Anwendungsgebietes in Subgruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien ist nicht erforderlich. Dies wird im folgenden Abschnitt 3.1.2 erläutert.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 16.01.2014 hat ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der ZVT beim G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2013-B-110), bei dem sowohl Ranibizumab als auch Fokal/grid-Laserfotokoagulation als ZVT für das Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems“ durch den G-BA bestimmt wurden.

Im Nachgang zu diesem Beratungsgespräch fanden innerhalb des G-BA weitere Beratungen statt, die zu einer Änderung der mitgeteilten ZVT durch den Unterausschuss Arzneimittel führten. Am 17.03.2014 wurde BAYER die finale Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch übermittelt. Die in diesem Schreiben mitgeteilte ZVT ersetzt die Aussage aus dem Beratungsgespräch vom 16.01.2014 bzw. der dazu gehörigen Niederschrift.

Laut der neuen Entscheidung des G-BA wird das Anwendungsgebiet in zwei Subgruppen aufgeteilt, für die separat jeweils eine ZVT bestimmt wurde. In dem Schreiben des G-BA heißt es wörtlich wie folgt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems ist:

- bei Beteiligung der Fovea: Ranibizumab
- ohne Beteiligung der Fovea: Fokal/grid-Laserfotokoagulation

Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt“. (1)

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

BAYER kann der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien – im Besonderen der Aufteilung des Anwendungsgebietes in zwei Subpopulationen – nicht folgen. Das hier relevante Anwendungsgebiet von Aflibercept lautet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems“ – eine Subgruppe bestehend aus Patienten ohne foveale Beteiligung existiert im Rahmen dieses Anwendungsgebietes nicht, da eine Visusbeeinträchtigung im Rahmen des diabetischen Makulaödems (DMÖ) nur bei Beteiligung der Fovea auftritt und somit die Patienten mit einer rein extrafovealen Pathologie keine auf das DMÖ rückführbaren Visusbeeinträchtigungen aufweisen. Diese Tatsache spiegelt sich auch darin wider, dass sämtliche klinische Studien in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ“ ausschließlich Patienten umfassen, die eine foveale Beteiligung aufweisen.

Der direkte Zusammenhang zwischen der Foveabeteiligung und einer Sehverschlechterung im Rahmen eines Makulaödems ist allein aus den anatomischen Besonderheiten des menschlichen Auges zu erklären: Die *Fovea centralis*, der zentrale Bezirk der Makula, ist eine hochspezialisierte Struktur, die sich durch die höchste Dichte von Sehzellen (200.000 Photorezeptoren/mm<sup>2</sup>) der gesamten Netzhaut auszeichnet (2) (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.1 – Exkurs: Strukturen des Auges). Eine Sehverschlechterung in Zusammenhang mit einem DMÖ ist daher immer auf eine foveale Beteiligung zurückzuführen. Dies ist insofern plausibel und nachvollziehbar, als dass die maximale Sehschärfe des Auges, die im Rahmen eines Sehtests gemessen wird, von der in der Fovea vorliegenden Dichte von Photorezeptoren abhängt. Der überwiegende Anteil von Patienten mit klinisch signifikantem Makulaödem ohne foveale Beteiligung hat daher auch eine nahezu unbeeinträchtigte Sehschärfe (3).

Es gibt zwar Patienten, die zugleich an einer Visusbeeinträchtigung *und* einem DMÖ *ohne* Foveabeteiligung leiden, jedoch ist die Visusbeeinträchtigung bei diesen Patienten auf eine andere Ursache zurückzuführen als auf das DMÖ. Ursachen im Rahmen eines *Diabetes mellitus* können z. B. folgende sein: das Vorliegen einer Katarakt oder einer Oberflächenbenetzungsstörung, Hornhautveränderungen im Rahmen einer neurotrophen Keratopathie als Teilkomponente einer diabetischen Polyneuropathie (4, 5), ischämische Veränderungen von Makula und Fovea oder aber auch Veränderungen bzw. Komplikationen im Rahmen einer proliferativen diabetischen Retinopathie (Glaskörperblutung, Netzhautablösung, Sekundärglaukom mit Sehnervenatrophie) (6). Zusätzlich sind natürlich

auch andere – mit dem *Diabetes mellitus* nicht direkt in Verbindung stehende – Augenerkrankungen zu bedenken, welche die Sehkraft ebenfalls einschränken können.

Der Zusammenhang zwischen einer Visusbeeinträchtigung und der Lage des DMÖ wird in der Publikation von *Gardner et al.* (2009) belegt (7). Es wurde gezeigt, dass es nur dann zu einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems kommt, wenn das Zentrum der Fovea betroffen ist. Die Abbildung 1 zeigt die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, engl. *best-corrected visual acuity*) von 584 Augen von 340 unbehandelten Patienten aus der Protein Kinase C Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS2). Die Sehschärfe ist demzufolge erst dann beeinträchtigt, wenn das Zentrum der Fovea betroffen ist (Entfernung des DMÖ vom Zentrum der Fovea=0). Ein DMÖ außerhalb des Zentrums der Fovea führte in der Studie nicht zu einer Reduktion der Sehschärfe. Offensichtlich ist also die Beteiligung des Zentralpunktes der Fovea der sensitivste Indikator für eine durch ein DMÖ verursachte Visusbeeinträchtigung.

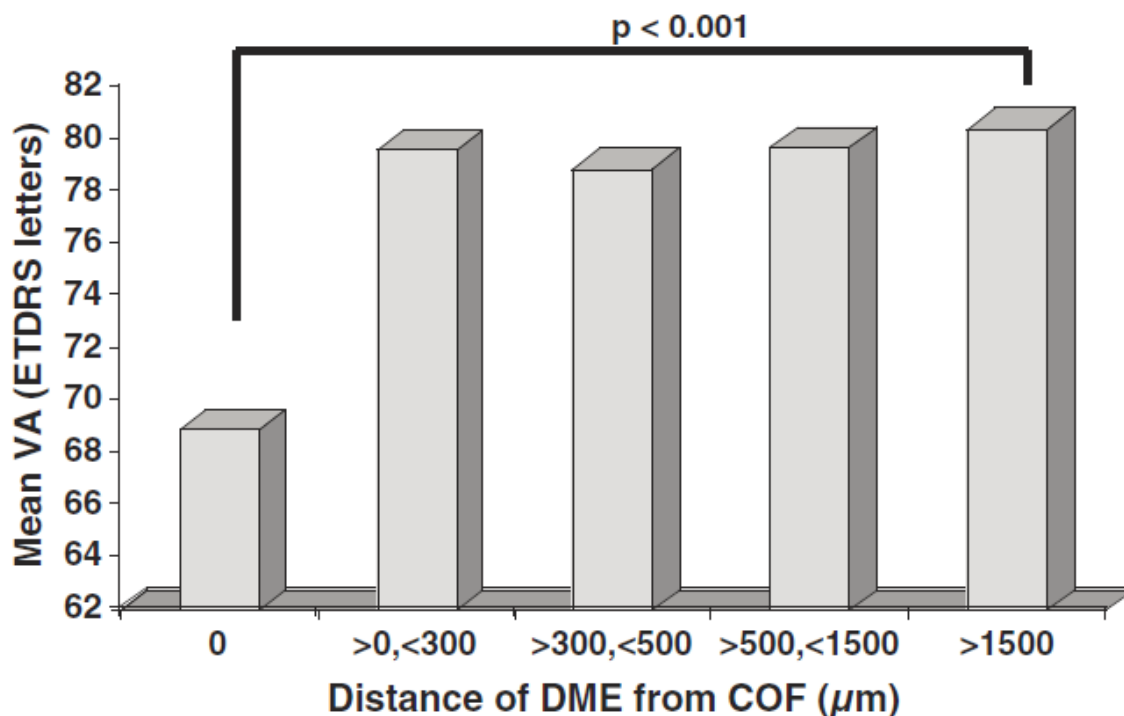


Abbildung 1: Bestkorrigierte Sehschärfe in Abhängigkeit von der Entfernung des DMÖ vom Zentrum der Fovea<sup>1</sup> (7)

Es existiert eine Reihe von weiteren Untersuchungen, die zeigen, dass die foveale Beteiligung eines DMÖ – diagnostiziert mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) – mit einer eingeschränkten Sehschärfe einhergeht und es gelang, eine Korrelation zwischen Ausprägung des fovealen Ödems (gemessen als zentrale Netzhautdicke [CRT, engl. *Central Retinal*

<sup>1</sup> DME=diabetic macular edema; COF=centre of the fovea; VA=visual acuity

*Thickness*] mittels OCT) und logMAR (*Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*) Visus herzustellen (8-11). Beeindruckend ist, dass diese Korrelation selbst bei Patienten mit primär ischämischer Makulopathie aufrechterhalten wird, sofern ein Makulaödem vorliegt. Liegt kein Makulaödem, sondern nur eine ischämische Makulopathie vor, ist die Korrelation zwischen CRT und logMAR Visus invertiert (12). *Nunes et al.* (2010) konnten zudem belegen, dass ein Zusammenhang zwischen CRT und Sehverschlechterung nur dann vorliegt, wenn ein DMÖ die Fovea direkt betrifft. Bei Ödemen ohne Foveabeteiligung konnten die Autoren eine solche Korrelation nicht etablieren (13).

Insgesamt wird deutlich, dass unter den Patienten mit Visusbeeinträchtigung *aufgrund* eines DMÖ eine Subgruppe mit Patienten *ohne foveale* Beteiligung nicht existieren kann. Es gibt möglicherweise DMÖ-Patienten *mit fovealer* Beteiligung *ohne Visusbeeinträchtigung* – nämlich dann, wenn das Zentrum der Fovea nicht betroffen ist. Es gibt aber konsequenterweise keine DMÖ-Patienten *ohne foveale* Beteiligung *mit Visusbeeinträchtigung* – zumindest nicht *aufgrund* des DMÖ.

Für Patienten mit DMÖ ohne foveale Beteiligung sollte eine Behandlung mittels Fokal-/grid-Laserkoagulation in Erwägung gezogen werden, da diese verhindern kann, dass sich das Ödem auf die Fovea ausweitet und zu einer Visusbeeinträchtigung führt.

Das hier vorliegende Dossier bezieht sich gemäß Fachinformation aber ausschließlich auf Patienten *mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ* und damit zwangsläufig nur auf DMÖ-Patienten *mit fovealer* Beteiligung. Für dieses Anwendungsgebiet wurde alleinig Ranibizumab als ZVT bestimmt.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben stammen aus den Dokumenten, die zwischen BAYER und dem G-BA im Rahmen der Beratungsanfrage und Durchführung der Beratung ausgetauscht wurden. Als Quellen diente u. a. das aktuelle Lehrbuch zu Physiologie und Pathologie der Netzhaut von *Joussen et al.* (2012). Zur Identifikation relevanter Literatur wurde parallel eine Recherche über die Meta-Datenbank PubMed durchgeführt. Weitere relevante Literatur wurde aus den Literaturverzeichnissen dort zitierter Beiträge entnommen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-110, Datum des Gesprächs: 16.01.2014. 2014.
2. Gregg GR, McCall MA, Massey SC. Function and Anatomy of Mammalian Retina (Chapter 15). In: Ryan SJ, editor. Retina Volume 1 Elsevier Saunders; 2012. p. 360-400.
3. Scott IU, Danis RP, Bressler SB, Bressler NM, Browning DJ, Qin H. Effect of Focal/Grid Photocoagulation on Visual Acuity and Retinal Thickening in Eyes with Non-Center Involved Clinically Significant Diabetic Macular Edema. Retina. 2009;29(5):613-7.
4. Sánchez-Thorin JC. The cornea in diabetes mellitus. Int Ophthalmol Clin. 1998;38(2):19-36.
5. Bikbova G, Oshitari T, Tawada A, Yamamoto S. Corneal changes in diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev. 2012;8(4):294-302.
6. Jousseaume AM. Retinale Gefäßerkrankungen. Jousseaume AM, editor: Springer Verlag; 2012.
7. Gardner TW, Larsen M, Girach A, Zhi X. Diabetic macular oedema and visual loss: relationship to location, severity and duration. Acta Ophthalmol. 2009;87(7):709-13.
8. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2007;114(3):525-36.
9. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Ophthalmology. 1998;105(2):360-70.
10. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 1999;127(6):688-93.
11. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. Int Ophthalmol. 2005;26(3):93-9.
12. Sim DA, Keane PA, Fung S, Karampelas M, Sadda SR, Fruttiger M, et al. Quantitative analysis of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(1):417-23.
13. Nunes S, Pereira I, Santos A, Bernardes R, Cunha-Vaz J. Central retinal thickness measured with HD-OCT shows a weak correlation with visual acuity in eyes with CSME. Br J Ophthalmol. 2010;94(9):1201-4.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Überblick über die Erkrankung

Beim diabetischen Makulaödem (DMÖ) handelt es sich um eine Komplikation der diabetischen Retinopathie, die wiederum einen Folgeschaden eines *Diabetes mellitus* darstellt. Mit dem Begriff *Diabetes mellitus* werden verschiedene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels zusammengefasst, die durch erhöhte Blutzuckerwerte gekennzeichnet sind (1). Entsprechend ihrer Ätiologie wird die Erkrankung in unterschiedliche Typen unterteilt, von denen die Typen 1 und 2 die bekanntesten sind. Der Typ 1 Diabetes tritt im Allgemeinen bereits im Kindes- und Jugendalter auf und ist charakterisiert durch eine autoimmune Zerstörung der Insulin sezernierenden  $\beta$ -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas. Dies führt zu einem absoluten Mangel an Insulin, der erhöhte Blutzuckerwerte zur Folge hat. Der mit Abstand häufigste und typischerweise im Erwachsenenalter auftretende Typ 2 Diabetes zeichnet sich dagegen durch eine Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel aus. Andere, deutlich seltenere Diabetestypen umfassen den Gestationsdiabetes im Rahmen einer Schwangerschaft, medikamentös oder chemikalieninduzierte Formen, den infektionsassoziierten Diabetes, Diabetes aufgrund genetischer Defekte der  $\beta$ -Zell- oder der Insulinfunktion, den Diabetes im Rahmen syndromaler genetischer Erkrankungen, im Rahmen von Erkrankungen des exokrinen Pankreas oder von endokrinen Erkrankungen und unklare Formen (2).

Allen Diabetesformen gemein ist ein krankhaft überhöhter Zuckergehalt des Blutes (Hyperglykämie), die – wenn sie über Jahre besteht – zunehmend schadhafte Veränderungen an den Blutgefäßen im ganzen Körper bewirken kann. Die Komplikationen eines *Diabetes mellitus* können dabei vereinfacht in makro- und mikrovaskuläre Komplikationen unterschieden werden. Makrovaskuläre Komplikationen umfassen die koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Die mikrovaskulären Komplikationen umfassen die diabetische Nephropathie, Neuropathie und die Retinopathie. Die zuletzt genannte Komplikation beschreibt krankhafte Veränderungen der bereits bestehenden Netzhautgefäße sowie krankhafte Gefäßneubildungen in der Netzhaut (3), die zu Seheinschränkungen und letztlich zur Erblindung führen können. Ein DMÖ entsteht schließlich, wenn es aufgrund des dauerhaft

erhöhten Blutzuckerspiegels zu einem Zusammenbruch der inneren Blut-Netzhaut-Schranke mit nachfolgender Flüssigkeitsansammlung innerhalb der Netzhaut kommt.

### Exkurs: Strukturen des Auges

Zum besseren Verständnis der folgenden Abschnitte wird im Folgenden kurz auf die Anatomie des Auges mit den für die Erkrankung besonders wichtigen Strukturen eingegangen.

**Netzhaut:** Die Netzhaut (*Retina*) befindet sich an der Innenseite des Auges (siehe Abbildung 2) und enthält Sinneszellen und Neurone, die den Lichtreiz – nachdem dieser Hornhaut, Linse und Glaskörper durchquert hat – aufnehmen, weiterverarbeiten und diese Information an die Sehzentren des Gehirns übermitteln (4). Während in der zentralen Netzhaut vorwiegend Zapfen zum Tag- und Farbsehen vorkommen, befinden sich in der Peripherie der Netzhaut hauptsächlich Stäbchen für das Dämmerungs- und Nachtsehen (4).

**Makula:** Das Zentrum der Netzhaut bildet ein Areal von ca. 5,5mm am hinteren Pol des Auges (5) – die sogenannte Makula. Sie enthält ein gelbliches Pigment (Lutein), von dem auch ihr Name „Gelber Fleck“ (*Macula lutea*) stammt (6). Die Dichte der Sehzellen ist hier höher als in der restlichen Netzhaut.

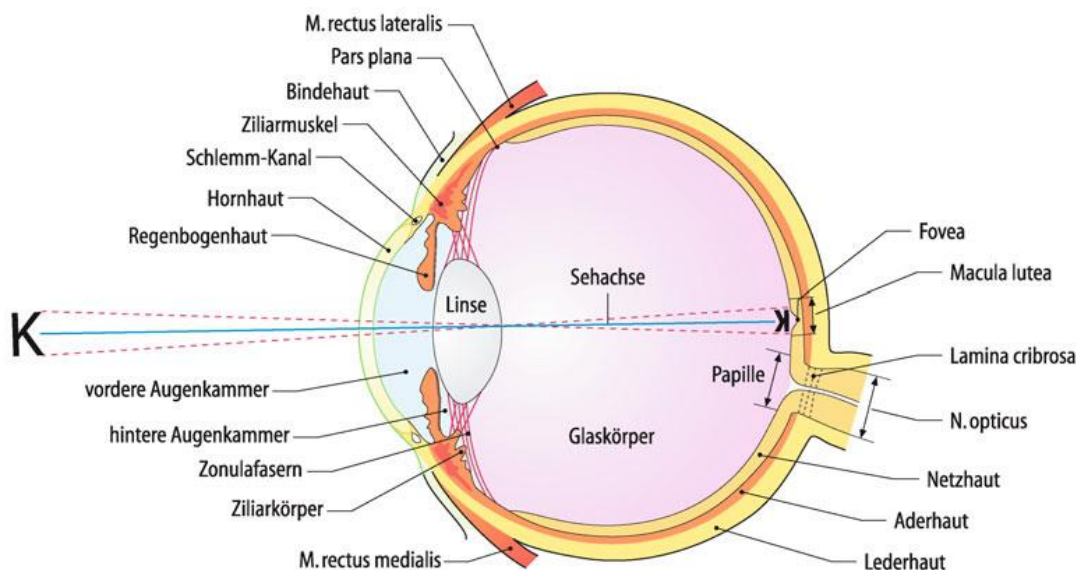


Abbildung 2: Waagrechter schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel (4)

**Fovea:** Der zentrale Bezirk der Makula ist die grubenförmig eingesenkte *Fovea centralis*. Diese „Sehgrube“ in der inneren Netzhautoberfläche mit einem Durchmesser von 1,5mm (5) ist überwiegend gefäßfrei und enthält ausschließlich „dichtgepackte“ Zapfen (Photorezeptoren). An dieser Stelle der Netzhaut wird daher die höchste Sehschärfe erreicht, weswegen sie auch als „kostbarster“ Bezirk des Auges bezeichnet wird (6). Jeder foveale Zapfen ist mit nur einer bipolaren Zelle und einer Ganglienzelle verschaltet, um die



höchstmögliche Sehschärfe zu erreichen. In der Netzhautperipherie dagegen konvergieren viele Photorezeptoren auf eine Ganglienzelle. Dadurch ist das Auflösungsvermögen in der Netzhautmitte wesentlich höher als in der Netzhautperipherie (6).

**Foveola:** Die Foveola bildet den zentralen Boden der Fovea (siehe Abbildung 3) und hat einen Durchmesser von 0,35mm. Sie ist der dünnste Teil der Netzhaut, hat keine Ganglienzellen und besteht nur aus Zapfen mit ihren Kernen (5).

**Avaskuläre Zone:** Innerhalb der Fovea befindet sich die sogenannte avaskuläre Zone, diese umfasst die Foveola, reicht aber noch über diese hinaus. Der genaue Durchmesser ist von Mensch zu Mensch variabel (5).

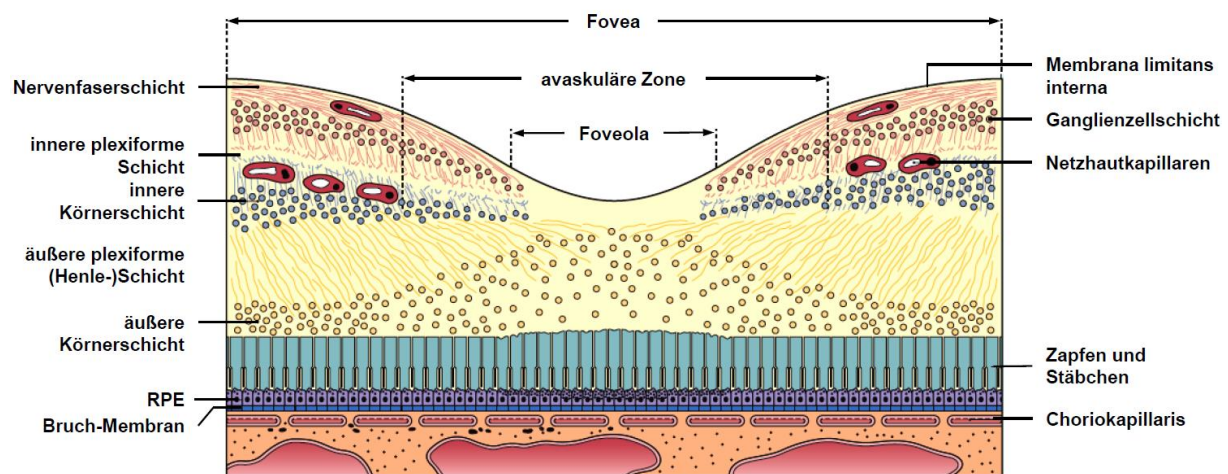


Abbildung 3: Querschnitt durch die Fovea (5)

### Ätiologie und Pathogenese

Der *Diabetes mellitus* geht mit zahlreichen Stoffwechselstörungen einher. Die Pathogenese der diabetischen Retinopathie gilt daher als sehr komplex und es spielen – je nach Stadium der Retinopathie – verschiedene Faktoren eine Rolle (7). Grundsätzlich führen die im Rahmen des *Diabetes mellitus* dauerhaft erhöhten bzw. stark schwankenden Blutzuckerwerte zu verschiedenen funktionellen und strukturellen Veränderungen. Zu den funktionellen Veränderungen gehören Beeinträchtigungen des Blutflusses, eine Hyperviskosität, Störungen von interzellulären Verbindungen und eine erhöhte Gefäßpermeabilität (7). Strukturelle Veränderungen bestehen vor allem in einem Verlust von Perizyten und Endothelzellen sowie in Verschlüssen von Kapillaren und Gefäßen (7). Weitere Faktoren, die eine Rolle in der Manifestation und Progredienz der diabetischen Retinopathie spielen, sind ein proinflammatorisches Milieu, die Leukozytenadhäsion und oxidativer Stress (7).

Klinisch wird die diabetische Retinopathie eingeteilt in nicht proliferative und proliferative Stadien. Die nicht proliferativen Stadien sind charakterisiert durch das Auftreten von Mikroaneurysmata, intraretinalen Blutungen, harten Exsudaten, *Cotton-Wool*-Herden, intraretinalen mikrovaskulären Anomalien und venösen Kaliberschwankungen. Im Stadium

der proliferativen diabetischen Retinopathie (pDR) entstehen präretinale Neovaskularisationen oder fibrovaskuläre Stränge, die zu Glaskörperblutungen oder Netzhautablösungen führen, sowie eine *Rubeosis irdis* mit Augendruckanstieg bis zur Entwicklung eines Sekundärglaukoms. Makulaödeme können in jedem Stadium der diabetischen Retinopathie auftreten (7): Während es bei einer proliferativen diabetischen Retinopathie pDR zu einer Neubildung krankhafter Netzhautgefäße kommt, liegt der Bildung eines Makulaödems letztlich eine Schrankenstörung der am hinteren Pol des Auges gelegenen Gefäße zugrunde (8). Die Pathogenese der pDR und des DMÖ sind daher nicht identisch, beide Krankheitsbilder können unabhängig voneinander, aber auch kombiniert auftreten (8).

Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, über welche die Hyperglykämie letztlich zu vaskulären Veränderungen und damit zur diabetischen Retinopathie führt (9). Als grundlegender Mechanismus wird angenommen, dass durch erhöhte Blutzuckerwerte vermehrt Superoxide in der Atmungskette entstehen (9). Dies führt zu oxidativem Stress, zu Veränderungen des Blutflusses, Störungen der Zellinteraktion und letztlich zu einem Anstieg von Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren (9). Als einer der Hauptgründe für die Gefäßleckage gilt letztlich ein Ungleichgewicht von pro- und antiangiogenen Faktoren (7).

Der sogenannte vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF, engl. *vascular endothelial growth factor*), aber auch der *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) und das *growth hormone* (GH) spielen in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie eine wichtige Rolle. Eine Mikroangiopathie der Netzhaut entwickelt sich, weil es neben der Überexpression von proangiogenen Wachstumsfaktoren wie VEGF, IGF-1 und dem *basic fibroblast growth factor* (bFGF) gleichzeitig zu einer Reduktion der natürlichen, antiangiogenen Faktoren, wie z. B. dem *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) und dem *pigment epithelial derived factor* (PEDF) kommt (10). Experimentelle und klinische Studien belegen die These, dass VEGF einer der wichtigsten angiogenen Wachstumsfaktoren ist (7).

Die Blutversorgung der Netzhaut erfolgt über die Gefäßsysteme der retinalen Kapillaren und der Aderhautgefäße. Im gesunden Auge wird der Übertritt von Flüssigkeit aus diesen Gefäßen in die Netzhaut aus den Aderhautgefäßen durch das retinale Pigmentepithel und aus den retinalen Kapillaren durch das Gefäßendothel verhindert. Diese Zellschichten werden deshalb auch als äußere bzw. innere Blut-Netzhaut-Schranke bezeichnet. Bei chronischer Hyperglykämie oder stark schwankenden Blutzuckerwerten können diese Netzhautgefäße durchlässig werden, wodurch es als Ausdruck einer Mikroangiopathie zu einem Zusammenbruch der Blut-Netzhaut-Schranke kommt (11). Flüssigkeit tritt dann in den Extrazellulärraum aus und es kommt zur Ödembildung der Netzhaut (9). Ist das Netzhautödem im Bereich der Makula lokalisiert, kann es die Sehfunktion beeinträchtigen und eine vorhandene Durchblutungsstörung der Makula verstärken. Mit zunehmender Dauer des Ödems führt dies – je nach Lokalisation und Ausprägung der ödematösen Flüssigkeitsansammlung in der Netzhaut – zu unwiederbringlichen Schädigungen der zentralen Netzhaut mit bleibendem Sehschärfeverlust (11).

## Risikofaktoren und Symptome

Als grundsätzliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines *Diabetes mellitus* und damit letztlich auch für die Entwicklung eines DMÖ sind das zunehmende Lebensalter, ein erhöhter Bauchumfang bzw. starkes Übergewicht, ein schlechtes metabolisches Profil sowie das Vorhandensein eines *Diabetes mellitus* bei mindestens einem Elternteil zu nennen (12). Zudem übt Tabakkonsum einen ungünstigen Einfluss auf die Entstehung und den Fortschritt eines Diabetes aus (12).

Als größter Risikofaktor für die Entwicklung eines DMÖ gilt die Erkrankungsdauer des *Diabetes mellitus* (11, 13), sprich die Dauer der bestehenden Hyperglykämie und die Qualität der Blutzuckereinstellung (HbA<sub>1c</sub>-Wert) (13-15). Zudem gilt das Vorliegen bzw. der Grad einer arteriellen Hypertonie als wesentlicher Risikofaktor (13-15). So wurde auch ein Zusammenhang zwischen dem zunehmenden Schweregrad der Retinopathie und der Häufigkeit eines DMÖ nachgewiesen (11).

Symptomatisch im Sinne einer Visusbeeinträchtigung wird das DMÖ erst, wenn es zu einer Schädigung der Sehzellen im Zentrum der Makula (Fovea) kommt. Genannt werden dann Symptome wie Sehverlust bzw. Sehverschlechterung, verschwommenes oder verzerrtes Sehen, Farbsinnstörungen oder blinde Flecken, die zu Leseschwierigkeiten und erheblichen Einschränkungen im Alltag führen können (14). Nicht selten bleiben die Veränderungen in den Netzhautgefäßen des Auges – so lange sie nicht direkt das Zentrum der Makula (Fovea) betreffen – aber zunächst unbemerkt. Diabetiker können zum Teil über Jahre subjektiv beschwerdefrei sein, weswegen es mitunter auch erst spät zu einer Diagnose kommt (1).

## Exkurs: Visusbestimmung

Die Visusbestimmung ist das wichtigste Verfahren zur Beurteilung des Sehvermögens (16). Unabhängig von den verwendeten Optotypen – das sind Sehzeichen in Form von Buchstaben, Zahlen, Bildern oder Symbolen, die der Ermittlung der Sehschärfe dienen – bezieht sich die Sehschärfe auf den Sehwinkel, den ein Detail eines gerade noch erkennbaren Sehzeichens für den Betrachter einnimmt. Eine weit verbreitete Form der Visusangabe ist der Snellen-Visus. Dieser entspricht dem Verhältnis der Prüfentfernung zu der Entfernung, in der ein Optotyp bestimmter Größe einen Sehwinkel von 5 Winkelminuten einnimmt. Gewöhnlich beträgt die Prüfentfernung 6 Meter (bzw. 20 feet), weshalb sich Brüche wie 6/6, 6/12 oder 6/60 (bzw. 20/20, 20/40 oder 20/200) ergeben (16). Zwischen dem Dezimalvisus und dem Snellen-Visus besteht ein einfacher Zusammenhang: Der Quotient für den Snellen-Bruch ergibt den Dezimalvisus. In Deutschland wird der Visus allgemein in Dezimalform angegeben, während im englischen Sprachraum die Angabe in Form eines Bruches üblich ist. Zudem kann der Visus als Logarithmus der Winkelschärfe logMAR angegeben werden (16). In Tabelle 3-1 sind die verschiedenen äquivalenten Messeinheiten gegenübergestellt.

Tabelle 3-1: Äquivalente Visusmessenheiten

Snellen (m)	Snellen (f)	Dezimal	logMAR
6/120	20/400	0,05	+1,3
6/75	20/250	0,08	+1,1
6/60	20/200	0,10	+1,0
6/48	20/160	0,125	+0,9
6/38	20/125	0,16	+0,8
6/30	20/100	0,20	+0,7
6/24	20/80	0,25	+0,6
6/20	20/63	0,32	+0,5
6/15	20/50	0,40	+0,4
6/12	20/40	0,50	+0,3
6/10	20/32	0,63	+0,2
6/7,5	20/25	0,80	+0,1
6/6	20/20	1,00	+0,0
6/5	20/16	1,25	-0,1
6/3,75	20/12,5	1,60	-0,2
6/3	20/10	2,00	-0,3

f=feet; logMAR=Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; m=Meter

### Klassifikation/Stadien der Erkrankung

Das DMÖ kann mithilfe verschiedener Klassifikationen differenziert werden. Die möglichen Klassifikationen umfassen dabei zunächst die Einteilung nach klinischen Schweregraden (klinisch signifikant/nicht signifikant bzw. mild/mäßig/schwer). Ein klinisch signifikantes DMÖ kann weiter nach angiographischen Eigenschaften oder nach der betroffenen Region der Makula (fokal/diffus bzw. foveal/nicht-foveal) unterteilt werden (15). Die Klassifikationen sind zum Teil historisch gewachsen und eignen sich auf unterschiedliche Weise für die Therapieplanung. In den folgenden Abschnitten werden die gängigsten Klassifikationen kurz erläutert und auf die Differenzierung in ein Makulaödem mit bzw. ohne foveale Beteiligung im Besonderen eingegangen.

Wie schon erläutert, bildet die diabetische Retinopathie die dem Makulaödem zugrunde liegende Erkrankung. Die Retinopathie kann ebenfalls verschiedene Schweregrade aufweisen – ein Makulaödem kann aber in jedem Stadium der diabetischen Retinopathie auftreten, entweder aus leckenden zentralen Mikroaneurysmata oder als Folge diffuser Leckage aus übermäßig durchlässigen Kapillaren. Es ist allerdings umso häufiger, je fortgeschrittener die Retinopathie ist (3, 7).

Das DMÖ ist nicht automatisch gleichzusetzen mit der diabetischen Makulopathie, sondern beschreibt nur eine Teilgruppe davon. Unter einer diabetischen Makulopathie werden neben

dem DMÖ auch die ischämische Makulopathie und vitreomakuläre Interface-Anomalien (Unterform des DMÖ) verstanden (17). Diese drei Entitäten können im Rahmen der diabetischen Makulopathie in gemischter Form auch gemeinsam auftreten und sowohl die nicht-proliferativen als auch proliferativen Stadien der diabetischen Retinopathie begleiten (17).

### ***Klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem***

Im Rahmen der Arbeiten zur *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) wurde der Begriff des „klinisch signifikanten“ DMÖ geprägt. Intention dieser Klassifikation war, bestimmte Befundkonstellationen abzugrenzen, die mit einem erheblichen Risiko einer permanenten Visusminderung einhergehen (17). Deshalb wird besonderer Wert auf das Erkennen des Ödems und das Vorhandensein von Lipidablagerungen – auch Indikatoren einer Leckage aus den hyperpermeablen Gefäßen – gelegt. Die Fläche und Lokalisation dieser Befunde in Bezug zur Fovea sind dabei entscheidend (17).

Als klinisch signifikantes DMÖ wurden die Ödeme bezeichnet, die entweder das Zentrum der Makula direkt betreffen und bereits zu einer Sehverschlechterung geführt haben (DMÖ mit fovealer Beteiligung und damit Sehverschlechterung) oder aber das Makulazentrum (d. h. die Fovea) unmittelbar gefährden (DMÖ ohne foveale Beteiligung) (18). Liegt ein klinisch signifikantes Makulaödem vor, besteht die Indikation für eine Therapie des DMÖ.

Im Rahmen der ETDRS wurde der Begriff eines klinisch signifikanten DMÖ wie folgt definiert und stellt aktuell die gängige Definition dar (17):

- Verdickung der Netzhaut innerhalb eines halben Papillendurchmessers (ca. 500µm) um das Zentrum der Makula,
- harte Exsudate mit begleitender Netzhautverdickung innerhalb eines halben Papillendurchmessers (ca. 500µm) um das Zentrum der Makula (ausgeschlossen sind Residuen),
- eine oder mehrere Zonen verdickter Netzhaut von einer Papillenfläche oder mehr, die sich innerhalb eines ganzen Papillendurchmessers um das Zentrum der Makula befinden.

Ein klinisch signifikantes DMÖ ist nicht gleichzusetzen mit einem DMÖ mit fovealer Beteiligung – aber ein DMÖ mit fovealer Beteiligung ist immer klinisch signifikant.

### ***Fokales/diffuses diabetisches Makulaödem***

In der Vergangenheit war es zudem gängig, ein Makulaödem in ein fokales bzw. diffuses Ödem zu unterteilen. Diese Klassifikation bot sich an, da lange Zeit die Lasertherapie die einzige Behandlungsoption für ein DMÖ darstellte und bei einem fokalen Makulaödem eine fokale Laserkoagulation und beim diffusen Makulaödem eine grid-Laserkoagulation durchgeführt wurde. Das fokale DMÖ ist gekennzeichnet durch einen fluoreszenzangiographisch lokalisierbaren Flüssigkeitsaustritt aus undichten Mikroaneurysmata. Im Fundus sind umschriebene Netzhautödeme abgrenzbar, die Gruppen von Mikroaneurysmata oder dilatierten Kapillaren zugeordnet werden können (8, 9).

Dem diffusen DMÖ liegt ein generalisierter Zusammenbruch der Blut-Netzhaut-Schranke zu Grunde. Es findet sich eine diffuse Verdickung im Bereich der Makula mit einer angiographischen Fluoreszeinleckage aus den makulanahen Kapillaren, oftmals ohne harte Exsudate oder retinale Mikroaneurysmata. Die derzeit bestehenden Definitionen sind allerdings uneinheitlich (9, 11).

### ***Diabetisches Makulaödem mit/ohne foveale Beteiligung***

Mittlerweile hat es sich zu Therapieplanungszwecken als sehr sinnvoll erwiesen, klinisch signifikante Makulaödeme anhand des Vorliegens einer fovealen Beteiligung zu unterteilen, da das Risiko einer dauerhaften Sehverschlechterung und damit die Notwendigkeit einer zeitnahen Behandlung bei Beteiligung der *Fovea centralis* deutlich größer ist (19, 20). Wie bereits dargestellt, handelt es sich bei der Fovea um den zentralen Bezirk der Makula mit der höchsten Dichte von Sehzellen in der gesamten Netzhaut (21). Eine Sehverschlechterung in ursächlichem Zusammenhang mit einem DMÖ ist daher nur bei fovealer Beteiligung möglich (siehe Abschnitt 3.1.2 und Abschnitt 3.2.1 – Exkurs: Strukturen des Auges).

Die aktuell durchgeführten klinischen Studien mit VEGF-Inhibitoren beschränken sich konsequenterweise auf solche klinisch signifikanten Ödeme, die eine Netzhautverdickung unmittelbar im Bereich der Fovea aufweisen, da nur diese mit einer auf das Ödem zurückführbaren Visusbeeinträchtigung einhergehen (22) und folglich auch nur bei diesen Ödemen ein Behandlungserfolg in Form einer Visusverbesserung nachgewiesen werden kann. Auch die aktuelle Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften fokussiert in ihren Empfehlungen auf die Unterscheidung zwischen Makulaödemem mit bzw. ohne foveale Beteiligung (23).

Bei einem DMÖ ohne foveale Beteiligung gilt die Lasertherapie als Standard, wohingegen bei einem DMÖ mit fovealer Beteiligung – und daraus resultierender Visusbeeinträchtigung – die Anti-VEGF-Therapie die Therapie der ersten Wahl darstellt (23). Die medizinische Rationale dahinter lässt sich wie folgt zusammenfassen: Mit einer Anti-VEGF-Behandlung lässt sich ein Ödem deutlich reduzieren oder auflösen, was im Falle einer fovealen Beteiligung des Ödems zu einer schnellen Visusverbesserung führen kann. Die Fovea darf dagegen niemals gelasert werden, da dies eine Zerstörung der dichtgepackten Rezeptoren bewirken würde, was zu einem irreversiblen Visusverlust führt. Eine Lasertherapie ist daher nur extrafoveolär anzuwenden, da hier das Verhältnis zwischen der Verbesserung der vaskulären Versorgung und der Zerstörung von Rezeptoren noch vertretbar ist. Eine Laserkoagulation kann damit zu einer Stabilisierung des Krankheitsprozesses führen – eine Verbesserung der Funktion ist allerdings selten.

Die Unterscheidung in klinisch signifikante Makulaödeme mit bzw. ohne foveale Beteiligung ist daher angesichts der derzeit verfügbaren und anerkannten Therapieverfahren und ihrer Therapieziele sinnvoll und spiegelt sich in den Empfehlungen der Fachgesellschaft wider (23) (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Therapieziel und -empfehlung beim klinisch signifikanten DMÖ auf Basis der fovealen Beteiligung (23)

Klinisch signifikantes DMÖ	Folge	Therapieziel	Therapieempfehlung
ohne foveale Beteiligung	(noch) keine Visusbeeinträchtigung, aber Gefahr	Visusstabilisierung/kein Visusverlust	Fokal/grid-Laserkoagulation
mit fovealer Beteiligung	Visusbeeinträchtigung	Visusverbesserung	Anti-VEGF-Therapie

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die hier relevante Zielpopulation für die Behandlung mit dem Wirkstoff Aflibercept (Eylea®) besteht laut Fachinformation aus Erwachsenen, die an einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ leiden. Voraussetzung dafür ist in jedem Falle das Vorliegen eines klinisch signifikanten DMÖ nach ETDRS-Kriterien. Zudem kommt es, wie bereits erläutert, nur dann zu einer Visusverschlechterung aufgrund eines DMÖ, wenn dies die Fovea betrifft. Patienten mit einem DMÖ ohne foveale Beteiligung fallen daher nicht in die hier relevante Zielpopulation, weil bei diesen Patienten keine Visusbeeinträchtigung *aufgrund* eines DMÖ vorliegt.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### Bestehende Therapieoptionen

Am Anfang jeder Therapie einer diabetischen Retinopathie und ihrer Komplikationen wie dem DMÖ sollte die Einstellung systemischer Risikofaktoren, insbesondere die Optimierung der Blutzuckerwerte und des arteriellen Blutdrucks stehen (19), um eine weitere Verschlimmerung zu verhindern. Um den akuten oder drohenden Folgen des DMÖ zu begegnen, stehen mit VEGF-Inhibitoren und Corticosteroiden (Glucocorticoiden) zwei Wirkstoffgruppen sowie mit der Lasertherapie und der Vitrektomie auch zwei nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung (23, 24). Je nach Lokalisation und Ausprägung des Ödems sind diese abhängig vom Therapieziel unterschiedlich für die Behandlung geeignet. In der aktuellen Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften wird für die Therapie des DMÖ mit fovealer Beteiligung die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren als die Therapie mit der größten Wirksamkeit empfohlen (23). Eine Laserbehandlung wird als Therapiestandard ausschließlich bei nicht-fovealem DMÖ, d.h. ohne Visusbeeinträchtigung,

benannt. Die Steroid-Therapie wird trotz der zunächst potenziell visusverbessernden Eigenschaften, aufgrund der sehr häufigen Nebenwirkungen, nur als Reserveoption klassifiziert. Die Vitrektomie wird in den aktuellen Empfehlungen gar nicht mehr als Option genannt, soll im Folgenden der Vollständigkeit halber jedoch kurz erwähnt werden.

### ***Anti-VEGF-Therapie***

Die Wirkstoffgruppe der VEGF-Inhibitoren wird in Form einer intravitrealen operativen Medikamenteneingabe (IVOM) verabreicht. Wie oben beschrieben, führen chronisch erhöhte bzw. schwankende Blutzuckerwerte zu Schädigungen der Netzhautgefäße und zur Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, insbesondere VEGF. Es ist bekannt, dass VEGF die Permeabilität von Netzhautgefäßen stark beeinflusst und dass die Konzentration von VEGF in Augen mit diabetischer Retinopathie bzw. DMÖ deutlich erhöht ist (25) (26-28). VEGF-Inhibitoren binden den vermehrt ausgeschütteten VEGF und verhindern so, dass dieser seine zugehörigen Rezeptoren aktiviert. Eine Neubildung krankhafter Gefäße soll damit blockiert und die Durchlässigkeit bestehender Gefäße reduziert werden (zum Wirkmechanismus siehe ausführlich Modul 2). Die Wirksamkeit des Therapieansatzes mit VEGF-Inhibitoren konnte ebenfalls in Augen mit feuchter altersabhängiger Makuladegeneration (AMD), Makulaödem nach retinalen Venenverschlüssen (RVV) und anderen Formen chorioidaler oder retinaler Neovaskularisationen gezeigt werden. Auch für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ist die Anti-VEGF-Therapie sehr wirksam (29-31). Von allen Therapieoptionen besitzt die Anti-VEGF-Therapie die höchste Wirksamkeit ein Ödem zurückzubilden und die besten Visusergebnisse zu erzielen (23). Es werden verschiedene VEGF-Inhibitoren eingesetzt, von denen – neben Aflibercept (Eylea®) – bislang aber einzig Ranibizumab (Lucentis®) über eine Zulassung im relevanten Anwendungsgebiet verfügt.

### ***Steroidtherapie***

Neben den VEGF-Inhibitoren können auch Steroide in Form einer IVOM zum Einsatz kommen. Dabei wird ein steroidhaltiges Implantat in das Auge eingebracht. Der Begriff Steroide umfasst Kortison und Stoffe, die dem Kortison ähneln. Corticosteroide (bzw. Glucocorticoide) besitzen eine antiinflammatorische, antiangiogene und antiödematöse Wirkung. Sie hemmen die Synthese von Prostaglandinen, Entzündungsmediatoren und bremsen die Rekrutierung von Leukozyten. Eine hemmende Wirkung auf die Ausschüttung von VEGF wird ebenfalls angenommen. Außerdem wirken Glucocorticoide Störungen der Blut-Netzhaut-Schranke entgegen, indem sie durch Ausbildung sogenannter endothelialer *Tight Junctions* die Integrität der retinalen Gefäße verbessern und so den Austritt von Flüssigkeit in die Netzhaut verringern (22, 23). Dadurch kann sich ein Makulaödem verkleinern. Als Nebenwirkungen kommt es allerdings sehr häufig zur Erhöhung des Augeninnendruckes mit der Entwicklung eines Steroidglaukoms sowie zur Trübung der Augenlinse (Katarakt) (3, 10, 22, 23), was einen erheblichen Nachteil der Therapie darstellt. Die Wirkdauer des Steroid-Implantats ist deutlich kürzer als der Zeitraum zwischen zwei Applikationen. Konkret heißt das: Aufgrund der starken lokalen Nebenwirkungen kann nicht so häufig ein neues Implantat eingesetzt werden wie es müsste, um eine durchgängige Wirkung sicherzustellen. Als systemische Nebenwirkungen einer Steroid-Therapie sind



zudem metabolische Veränderungen und schwer zu kontrollierende Erhöhungen der Blutzuckerwerte zu nennen. Ausschließlich Fluocinolonacetonid (Iluvien®) verfügt über eine Zulassung in der Behandlung des DMÖ – allerdings lediglich für die Second-Line-Behandlung des chronischen DMÖ, bei dem herkömmliche Therapien nicht ansprechen.

Die Endophthalmitis ist eine sehr seltene, aber schwerwiegende Komplikation, die allen IVOMs gemeinsam ist. Ein erhöhtes Infektionsrisiko unter Diabetikern scheint allerdings nicht zu existieren. Wichtig ist vor allem die leitlinienkonforme Desinfektion des Operationssitus und die Gewährleistung der perioperativen Sterilität (32, 33).

### ***Lasertherapie***

Seit Veröffentlichung der Ergebnisse der ETDRS und vor Einführung der Anti-VEGF-Therapie war die Lasertherapie lange Zeit die Standardoption zur Behandlung eines klinisch signifikanten DMÖ. Bei der Lasertherapie werden die geschädigten Netzhautbereiche nahe dem Netzhautzentrum unter Aussparung der Fovea koaguliert („fokale Laserkoagulation“) oder es wird ein gitterförmiges Koagulationsmuster angewendet („grid-Laserkoagulation“) (34). Der genaue Wirkmechanismus der Laserbehandlung ist immer noch nicht sicher erkannt. Eine bessere Versorgung der ischämischen inneren Netzhaut durch die Choriokapillaris kann ebenso von Bedeutung sein wie der verbesserte Metabolismus der äußeren Netzhautschichten (17) (zum Wirkmechanismus siehe ausführlich Modul 2). Im Rahmen einer fokalen Laserkoagulation werden kleine (50-100µm) Laserherde für 50-100ms direkt auf leckende Mikroaneurysmata außerhalb der gefäßfreien Zone appliziert, um diese zu verschweißen. Im Rahmen einer grid-Laserkoagulation werden unter Aussparung der Fovea gitterförmig kleine (<200µm) „mild“-intensive Laserherde für 50-100ms appliziert. Die zum Teil hilfreiche Zerstörung von Netzhautzellen ist zugleich aber auch der größte Nachteil der Laserkoagulation. Es handelt sich im Grunde genommen um ein gewebezerstörendes Verfahren, sodass die Behandlungsmethode selber auch zu einer Verschlechterung der Sehfähigkeit beitragen kann (22). Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen z. B. ein Verlust an Sehschärfe durch unbeabsichtigte Koagulation der Fovea, Verstärkung des Ödems durch entzündliche Prozesse, prä- oder subretinale Fibrosierungen, chorioidale Neovaskularisationen, Gesichtsfeldausfälle, Metamorphopsien, Farbsehstörungen und die Ausdehnung der Lasernarben bis in die Fovea (3, 23, 35). Seit der ETDRS wurde die Technik der fokalen/grid-Laserkoagulation kontinuierlich weiterentwickelt. Der Trend geht in Richtung kleinerer, milderer Laserherde (34). Obwohl eine fokale/grid-Laserkoagulation den Verlauf einer diabetischen Makulopathie mildern kann, gelingt es in der Regel nicht, die Sehschärfe zu normalisieren. Trotz wiederholter Laserbehandlungen behält ein Großteil der betroffenen Augen ein Residuum des Ödems bei (3). Daher stellt die Lasertherapie seit Zulassung der inzwischen bei dieser Population als Standardtherapie etablierten VEGF-Inhibitoren aufgrund der deutlich geringeren Wirksamkeit und den zu erwartenden Spätfolgen nicht mehr die Therapie der ersten Wahl einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ dar.

### ***Vitrektomie***

Auch die Vitrektomie wird im Zusammenhang mit der diabetischen Retinopathie in der einschlägigen Literatur als grundsätzlich mögliche Behandlungsoption genannt. Die Rationale dieser chirurgischen Therapie des Makulaödems geht auf die Beobachtung zurück, dass sich ein zystoides Makulaödem nach Peeling der inneren Grenzmembran der Netzhaut (*Membrana limitans interna*) zurückbilden kann. Die Entfernung dieser Membran kann theoretisch die Diffusion von Flüssigkeit in den Glaskörperraum erleichtern. Deshalb wird zur Therapie eines diffusen und ansonsten nicht behandelbaren Makulaödems versucht, durch eine sogenannte *pars plana* Vitrektomie mit einem Peeling der *Membrana limitans interna* eine etwaige vitreoretinale Traktion zu mindern und die postulierte Diffusionsbarriere zu entfernen. Im Rahmen einer *pars plana* Vitrektomie wird der Glaskörper – eine gelartige, den Glaskörperraum ausfüllende Masse – abgesaugt und der Hohlraum mit einer Luft- oder Gastamponade wieder aufgefüllt. Der potenziell günstige Effekt einer Operation muss jedoch gegen das Risiko chirurgischer Komplikationen abgewogen werden. Zwar können Patienten mit einer nachweislichen Traktion und einem Makulaödem von einer Vitrektomie mit Peeling der *Membrana limitans interna* profitieren, die Visusergebnisse zeigten in einer retrospektiven Studie trotz deutlicher Abnahme der Netzhautdicke in der OCT aber nur eine minimale Besserung. Zusammenfassend sollte eine Vitrektomie zur Behandlung eines DMÖ nur unter strenger Indikationsstellung bei Hinweisen auf eine Traktion erfolgen (7, 24, 36).

### **Ungedeckter therapeutischer Bedarf**

Im Jahr 1990 wurde in der Erklärung von St. Vincent von der Internationalen Diabetesförderung und der Weltgesundheitsorganisation eine deutliche Verbesserung der Versorgung von Diabetikern gefordert. Ein Ziel der St. Vincent-Deklaration ist eine Reduzierung der Rate an Erblindungen durch die diabetische Retinopathie. Im Vergleich zur Normalbevölkerung hat ein Diabetiker ein 25fach erhöhtes Risiko zu erblinden (37).

Aufgrund der weiterhin steigenden Inzidenz des *Diabetes mellitus* und der damit verbundenen potenziellen Zunahme des DMÖ als Erblindungsursache ist die Therapieoptimierung von hoher klinischer Relevanz (9). Während noch in den 60er Jahren ein „schicksalhafter Verlauf“ der diabetischen Retinopathie beschrieben wurde, konnte die seit den 70er und 80er Jahren zunehmend eingesetzte Laserkoagulation zumindest die stetige Visusverschlechterung betroffener Patienten verlangsamen – was damals bereits einen Therapiedurchbruch darstellte. Es steht außer Zweifel, dass die Inzidenz einer Erblindung oder einer schweren Visusminderung durch die diabetische Retinopathie mit der Einführung der Laserkoagulation der Netzhaut und auch der Vitrektomie drastisch abgenommen hat. Allerdings führt die Lasertherapie beim DMÖ in der Regel nicht zu der gewünschten Visusverbesserung, sondern allenfalls zu einer Visusstabilisierung (9). Erst die Erkenntnis, dass bestimmte Wachstumsfaktoren für eine erhöhte Gefäßpermeabilität ursächlich sind, konnte zur Entwicklung einer Therapieoption führen, die den Visus betroffener Patienten nachhaltig verbessert (9). Mit der Anti-VEGF-Therapie steht nun eine Behandlungsoption zur Verfügung, die in der Lage ist, eine beeinträchtigte Sehfähigkeit wiederherzustellen und nachhaltig zu erhalten. Die tägliche klinische Praxis zeigt aber weiterhin, dass die diabetische Retinopathie bzw. das DMÖ nach wie vor zu den visusbedrohenden Erkrankungen zählt, für

die innovative Behandlungsmöglichkeiten mit hoher Wirksamkeit und geringen Nebenwirkungen erforderlich sind.

### **Aflibercept (Eylea®) als neue Option in der Therapie der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ**

Aflibercept gehört zur Klasse der VEGF-Inhibitoren, welche laut den Empfehlungen der Fachgesellschaften derzeit die Therapie erster Wahl zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ darstellen (23). Bis zur Zulassung von Aflibercept war mit Ranibizumab nur ein Vertreter aus der Gruppe der VEGF-Inhibitoren in der hier relevanten Indikation zugelassen. Für Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ gibt es mit Aflibercept nun eine Behandlungsoption, die in der Lage ist, die Sehfähigkeit von Patienten bei einem in den Studien belegten günstigen Nebenwirkungsprofil (zu den Ergebnissen der Studien VISTA und VIVID siehe ausführlich Modul 4) erheblich zu steigern und zu erhalten. Aflibercept bindet und inaktiviert nicht nur alle VEGF-A-Isoformen mit höherer Affinität als die natürlichen Rezeptoren, sondern zusätzlich auch den PlGF, dem ebenfalls eine Rolle in der Entwicklung der diabetischen Retinopathie und des DMÖ zugeschrieben wird. Modul 4 ist ausführlich zu entnehmen, dass Aflibercept im indirekten Vergleich zu Ranibizumab eine höhere Wirksamkeit bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil aufweist und dadurch zu einem höheren patientenrelevanten Nutzen führt. 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.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Vorbemerkung zur Patientenpopulation und Datenlage**

Laut Fach- und Gebrauchsinformation ist der Wirkstoff Aflibercept (Eylea®) zur Behandlung von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ zugelassen. Zu ermitteln ist demnach die Anzahl aller erwachsenen Personen in Deutschland, die an einem DMÖ mit Visusbeeinträchtigung leidet bzw. die jährlich neu an einem den Visus beeinträchtigenden DMÖ erkrankt. Wie in Abschnitt 3.1.2 dargestellt, beinhaltet diese Patientenpopulation nicht die Patienten mit DMÖ ohne foveale Beteiligung. Bei visusbeeinträchtigten Patienten mit nicht-fovealem DMÖ ist die Visusbeeinträchtigung nicht auf das DMÖ zurückzuführen,

sondern auf andere ophthalmologische Begleiterkrankungen. Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ sind daher ausschließlich solche mit fovealer Beteiligung.

Benötigt werden also epidemiologische Daten zur Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ in Deutschland. Es gibt international zahlreiche Publikationen zur Prävalenz bzw. Inzidenz des DMÖ, allerdings sind die Angaben darin sehr heterogen und die Ergebnisse aufgrund verschiedener Aspekte oftmals nur sehr eingeschränkt verwendbar. Entscheidend ist zum Beispiel die Repräsentativität der betrachteten Population. So führen z. B. Erhebungen, die in Augenärztlichen Praxen oder anderen Gesundheitseinrichtungen durchgeführt wurden, in der Regel zu höheren Prävalenzzahlen, die nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Patienten mit Diabetes in Deutschland sind. Starke Einschränkungen in der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien auf die aktuelle Situation in Deutschland ergeben sich auch durch den Zeitraum der Erhebung (z. B. hat sich die Versorgung von Diabetespatienten seit den 80er/90er Jahren stark verändert), durch das Land bzw. die Gegend der Erhebung (z. B. ländlicher Raum in Indien) oder durch die Auswahl bestimmter ethnischer Gruppen in der Erhebung (z. B. Aborigines oder Latinos).

Die große Heterogenität der berichteten Daten liegt aber vor allem auch in der Definition der Erkrankung bzw. der genauen Indikation. So berichten die Studien mitunter die Prävalenz/Inzidenz des DMÖ allgemein, andere die des klinisch signifikanten DMÖ, wieder andere die der Makulopathie – mit zum Teil unterschiedlichen klinischen Kriterien. Das Vorliegen einer Visusbeeinträchtigung, die auf das Makulaödem zurückzuführen ist, wird nur selten berichtet. Zum Teil gibt es zwar Angaben zur Häufigkeit visusbedrohender/visusbeeinträchtigender diabetischer Retinopathien, allerdings können diese neben dem DMÖ auch proliferative diabetische Retinopathien umfassen. Diese Heterogenität macht die Zahlen insgesamt schwer vergleichbar und behaftet die Abschätzungen mit Unsicherheit.

Die folgenden Ausführungen teilen sich der Übersichtlichkeit halber in vier Teile:

- **Teil 1:** Es wird zunächst kurz auf die Epidemiologie der Grunderkrankung *Diabetes mellitus* inkl. alters- und geschlechtsspezifischer Unterschiede eingegangen.
- **Teil 2:** Dann wird ein umfangreicher Überblick über die Epidemiologie des DMÖ national als auch international gegeben, indem zunächst die Ergebnisse verschiedener Reviews/Meta-Analysen sowie Studien zu epidemiologischen Besonderheiten vorgestellt werden, bevor dann auf relevante Einzelstudien zur Prävalenz und Inzidenz eingegangen wird.
- **Teil 3:** Im Anschluss daran wird die Verwendbarkeit und Eignung der präsentierten Daten diskutiert, um damit die Anzahl von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ in Deutschland im Jahr 2014 zu ermitteln.
- **Teil 4:** Schließlich erfolgt eine schrittweise Abschätzung dieser Zahlen mit einer genauen Beschreibung der durchgeführten Berechnungen.

## Teil 1: Epidemiologie des Diabetes mellitus

Da es keine systematische und vollständige Erfassung aller *Diabetes mellitus*-Fälle in Deutschland gibt, existieren lediglich Schätzungen zur Häufigkeit der Erkrankung. Aufgrund einer relativ hohen Dunkelziffer an Diabetikern ist bei der Interpretation verschiedener berichteter Daten zu unterscheiden zwischen bekannten Diabetes-Fällen und der Anzahl aller tatsächlich (zum Teil unwissentlich) erkrankten Personen in Deutschland (1, 38). So ergaben zum Beispiel Zwischenergebnisse der KORA-Studie, einer groß angelegten prospektiven Kohortenstudie, die seit 1984 in Augsburg durchgeführt wird, dass die Anzahl von Personen mit einem unentdeckten Diabetes in etwa gleich hoch ist wie die Anzahl der bereits bekannten Diabetesfälle (38). Das Verhältnis kann sich mittlerweile allerdings u. a. durch Früherkennungsmaßnahmen verschoben haben, sodass mittlerweile mehr Diabetesfälle früher erkannt werden und die Dunkelziffer rückläufig ist.

Der im vergangenen Jahr von der Deutschen Diabetes-Hilfe herausgegebene „Deutsche Gesundheitsbericht Diabetes 2013“ setzt sich kritisch mit den verschiedenen publizierten Diabeteszahlen auseinander (1). Die Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft hatte die Diabetes-Prävalenz des bekannten Diabetes in einer Stellungnahme im Jahr 2011 auf 7% bis 8% der Bevölkerung geschätzt (39), allerdings lagen die der Schätzung zugrunde liegenden Erhebungen im Durchschnitt etwa 10 Jahre zurück. Die aktuell vermutlich beste Schätzung der Diabetes-Prävalenz geht aus einer Publikation zur „Studie der Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)“ hervor. Im Jahr 2013 wurden die ersten Ergebnisse aus dieser vom Robert Koch-Institut durchgeführten Studie veröffentlicht. Insgesamt wurde bei 7,2% der Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren (Frauen: 7,4%, Männer: 7,0%) jemals ein Diabetes diagnostiziert (40). Diese Zahl kann aufgrund der Aktualität der Erhebung (Jahre 2008-2011) sowie ihrer Methodik (repräsentative Querschnittsanalyse der deutschen Bevölkerung) als valide erachtet werden.

Die verschiedenen Diabetes-Typen kommen in der Bevölkerung unterschiedlich häufig vor. Die Prävalenzrate des Typ 1 Diabetes lag in der DEGS1 bei rund 0,1% und entspricht damit einem Anteil von nur 1,1% der Gesamtprävalenz des bekannten Diabetes. Andere Quellen berichten von einem Anteil zwischen 5% und 10% der Typ 1 Diabetiker an allen Diabetikern und einem Anteil von 90% an Typ 2 erkrankten Diabetikern (41).

Betrachtet man die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes nach Geschlecht und Altersgruppen (siehe Tabelle 3-3), so fällt zum einen auf, dass die Prävalenz des Diabetes sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit dem Alter stark zunimmt. Zum anderen ist auffällig, dass die Prävalenz bei Männern in den Altersgruppen 18 bis 49 deutlich unter denen der Frauen liegt, bei den Altersgruppen zwischen 50 und 69 dann aber deutlich über denen der Frauen. Im Alter ab 70 Jahren sind die Prävalenzraten bei Männern und Frauen wieder nahezu identisch. Insgesamt ist die Prävalenzrate mit 7,4% bei Frauen und 7,0% bei Männern über alle Altersgruppen hinweg aber nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 3-3: Lebenszeitprävalenz in Prozent [95% KI] des bekannten Diabetes nach Geschlecht und Altersgruppen (40)

	18-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-79 Jahre	Gesamt
<b>Frauen</b>	3,7 [2,5; 5,5]	4,5 [3,0; 6,8]	4,0 [2,6; 6,0]	10,7 [8,2; 13,8]	21,8 [17,6; 26,7]	7,4 [6,5; 8,5]
<b>Männer</b>	0,9 [0,3; 2,3]	2,0 [1,1; 3,7]	7,3 [5,3; 10,1]	17,0 [13,1; 21,7]	22,0 [17,6; 27,2]	7,0 [6,0; 8,1]
<b>Gesamt</b>	2,3 [1,5; 3,4]	3,2 [2,3; 4,6]	5,7 [4,4; 7,2]	13,8 [11,4; 16,6]	21,9 [18,7; 25,5]	7,2 [6,5; 8,0]

## Teil 2: Epidemiologie des diabetischen Makulaödems

Um einen umfassenden Überblick über publizierte epidemiologische Daten zu erhalten, wurde eine systematische Literaturrecherche auf PubMed durchgeführt (zum Vorgehen siehe Abschnitt 3.2.6). In den folgenden Abschnitten wird/werden

- die Ergebnisse aus internationalen Reviews und Meta-Analysen vorgestellt,
- auf epidemiologische Besonderheiten verwiesen,
- die Prävalenzraten aus relevanten Einzelstudien aufgezeigt und
- die Inzidenzraten aus relevanten Einzelstudien vorgestellt,

um einen Überblick zur Größenordnung der Erkrankung sowie zu epidemiologischen Besonderheiten zu gewinnen.

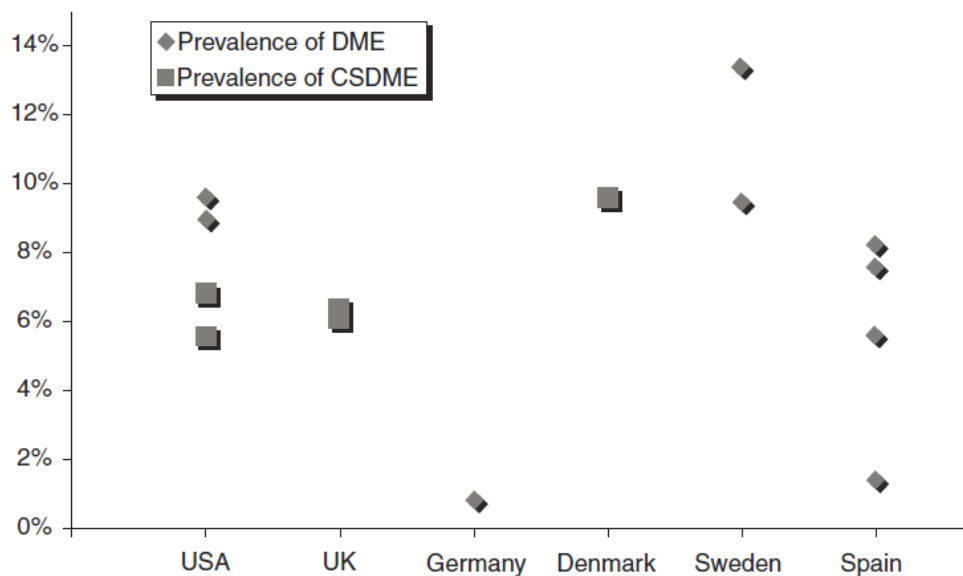
### *Ergebnisse aus Reviews/Meta-Analyse zur Epidemiologie allgemein*

*Yau et al. (2012)* haben im Rahmen einer Meta-Analyse die Prävalenz diabetischer Augenerkrankungen weltweit untersucht und dabei insgesamt 35 Studien aus den Jahren 1980 bis 2008 berücksichtigt (13). Es wurden jeweils Prävalenzen für die diabetische Retinopathie, die proliferative diabetische Retinopathie, das DMÖ sowie die visusgefährdende diabetische Retinopathie dargestellt. Dabei zeigte sich insgesamt eine beachtliche Variabilität in der berichteten Prävalenz der verschiedenen Studien, die u. a. auf Unterschiede bzgl. Methoden, Populationscharakteristika sowie die Klassifikation der diabetischen Retinopathie zurückzuführen sind. In Tabelle 3-4 ist die altersstandardisierte Prävalenz des DMÖ für ausgewählte Subgruppen zusammengefasst. In diese Analyse wurden von den Autoren allerdings nur 20 der 35 Studien eingeschlossen, die vergleichbare Methoden und ophthalmologische Definitionen aufweisen. Es handelt sich hierbei um die Prävalenz des klinisch signifikanten DMÖ nach den ETDRS-Kriterien. Es wird keine Aussage zum Vorliegen einer Visusbeeinträchtigung getroffen. Es zeigen sich zum Teil signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen in Bezug auf die Ethnizität, den Diabetestyp, die Diabetesdauer, HbA<sub>1c</sub>-, Blutdruck- sowie Cholesterin-Werte. Eindrucksvoll ist auch die Unterscheidung nach Publikationsdatum: Die zusammengefasste Prävalenzrate aus Publikationen ab dem Jahr 2000 ist nur etwa halb so groß wie die aus den Jahren vor 2000.

Tabelle 3-4: Altersstandardisierte Prävalenz des klinisch signifikanten DMÖ nach Subgruppen (bei Diabetikern im Alter von 20 bis 79 Jahren) (13)

	Altersstandardisierte Prävalenz des DMÖ in % [95% KI]
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	7,44 [7,30; 7,57]
Weiblich	7,54 [7,42; 7,66]
<b>Ethnizität</b>	
Kaukasisch	8,42 [8,28; 8,57]
Chinesisch	8,12 [6,88; 9,36]
Südasiatisch	4,93 [4,82; 5,04]
Afroamerikanisch	10,35 [9,90; 10,79]
Hispanisch	7,15 [7,0; 7,3]
Asiatisch (kombiniert)	5,0 [4,89; 5,12]
<b>Diabetestyp</b>	
Typ 1	14,25 [13,86; 14,64]
Typ 2	5,57 [5,48; 5,66]
<b>Diabetesdauer</b>	
unter 10 Jahre	3,15 [3,08; 3,23]
10 bis 20 Jahre	13,43 [13,19; 13,66]
über 20 Jahre	19,96 [19,58; 20,34]
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	
≤7,0%	3,59 [3,42; 3,76]
7,1-8,0%	6,30 [6,06; 6,54]
8,1-9,0%	7,69 [7,46; 7,93]
>9,0%	12,49 [12,31; 12,67]
<b>Blutdruck</b>	
Normal	5,45 [5,35; 5,55]
Bluthochdruck (<140/90mmHg)	10,59 [10,37; 10,81]
<b>Cholesterin</b>	
<4,0mmol/L	4,60 [4,37; 4,83]
≥4,0mmol/L	6,78 [6,67; 6,9]
<b>Zeitpunkt der Erhebung</b>	
vor dem Jahr 2000	9,28 [9,14; 9,43]
nach dem Jahr 2000	5,46 [5,35; 5,56]
<b>Gesamt</b>	
	7,48 [7,39; 7,57]

Im Jahr 2010 wurde von **Chen et al. (2010)** ein Literaturreview zur Krankheitslast (*Burden of illness*) des DMÖ publiziert (42). Die 47 eingeschlossenen Studien überschneiden sich konsequenterweise mit denen aus der bereits zitierten Publikation von **Yau et al. (2012)**. Die hier gefundenen Prävalenzdaten des DMÖ unter Diabetikern weisen eine Spannweite zwischen 0,85% und 12,3% auf. Diese große Heterogenität ist erneut u. a. auf die unterschiedlichen Zeiträume sowie Länder und Settings der Erhebungen zurückzuführen. Abbildung 4 visualisiert die Ergebnisse einiger europäischer und US-amerikanischer Studien und differenziert dabei nach klinisch signifikantem bzw. nicht-signifikantem DMÖ – eine Visusbeeinträchtigung der Betroffenen wurde bei den Studien nicht berücksichtigt.



DME: Diabetic macular edema; CSDME: Clinically significant diabetic macular edema

Abbildung 4: Prävalenz des DMÖ in der diabetischen Bevölkerung nach Ländern (42)

Eine weitere Übersichtsarbeit stammt von **Ding und Wong (2012)**, in der Ergebnisse aus Studien zur Epidemiologie und Risikofaktoren eines DMÖ zusammengetragen wurden (43). Hier heißt es zusammenfassend, dass bis zu 7% der Diabetiker von einem DMÖ betroffen sein könnten. Zu möglichen Visusbeeinträchtigungen wird in diesem Zusammenhang keine Aussage getroffen. Als besonders starke Risikofaktoren wurden in dem Zusammenhang die Hyperglykämie, Dyslipidämie und die Diabetesdauer identifiziert.

Bereits im Jahr 2008 veröffentlichten **Kempen et al. (2004)** eine Analyse von acht populationsbasierten Erhebungen. Die eingeschlossenen Studien wiesen rohe Prävalenzraten des DMÖ zwischen 1,2% und 8,9% auf (44). Zu berücksichtigen ist auch hier, dass die Studien in den 80er und 90er Jahren durchgeführt wurden und teilweise Populationen verschiedener Ethnizitäten betrachten. Auch hier werden Visusbeeinträchtigungen der DMÖ-Patienten nicht abgebildet.



### Studien zu epidemiologischen Besonderheiten

Die großen Unterschiede in der Prävalenz eines DMÖ in Abhängigkeit von der Ethnizität werden z. B. in der Studie von **Wong et al. (2006)** eindrucksvoll belegt (45). In dieser multi-ethnischen Kohortenstudie wurde die Prävalenz der diabetische Retinopathie inklusive der Gruppen mit DMÖ und klinisch signifikantem DMÖ in den USA untersucht. Die Ergebnisse in den verschiedenen ethnischen Gruppen sind in Abbildung 5 dargestellt. Es wird deutlich, dass Weiße deutlich seltener an einem DMÖ erkranken als Schwarze, Hispanier und Chinesen.

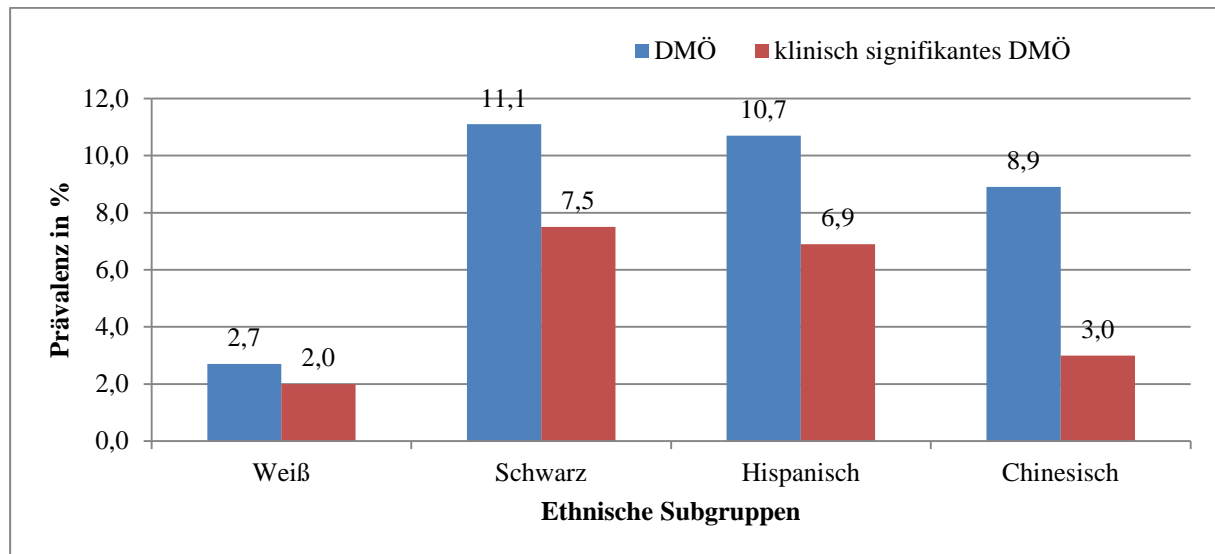


Abbildung 5: Prävalenz des DMÖ nach ethnischen Subgruppen (45)

Auch **Sivaprasad et al. (2012)** haben im Rahmen eines systematischen Literaturreviews die Prävalenz der diabetischen Retinopathie verschiedener Stadien in verschiedenen ethnischen Gruppen untersucht und kamen zu dem Ergebnis, dass diese stark heterogen sind und bei Personen aus Südasien, Afrika, Lateinamerika sowie bei nordamerikanischen Ureinwohnern höher sind als in der weißen Bevölkerung (46).

Die Autoren **Raymond et al. (2006)** berichten von einer höheren Prävalenz der Retinopathie bei diabetischen Patienten südasiatischer Herkunft verglichen mit weißen Europäern im Rahmen der cross-sektionalen *U.K. Asian Diabetes Study (UKADS)* (47). So zeigten sich z. B. signifikant höhere Prävalenzen von Risikofaktoren (z. B. Blutdruck und Cholesterinwerte) sowie höhere Prävalenzen in Bezug auf eine Makulopathie.

Eine weitere Publikation von **Sivaprasad et al. (2012)** berichtet die Ergebnisse der cross-sektionalen *Diabetic Retinopathy in various ethnic groups in UK (DRIVE UK)*-Studie (48). Tabelle 3-5 enthält die altersstandardisierten Prävalenzraten getrennt nach Typ 1 oder 2 Diabetes sowie nach drei ethnischen Gruppen. Erneut zeigt sich, dass die Prävalenz des klinisch signifikanten DMÖ in der Gruppe der weißen Europäer am geringsten ist. Auch die Abhängigkeit der Prävalenz vom Diabetestyp wird hier belegt. Der deutlich häufiger

vorkommende Typ 2 Diabetes führt verhältnismäßig seltener zu einem klinisch signifikanten DMÖ als Typ 1 Diabetes.

Tabelle 3-5: Klinisch signifikantes DMÖ nach Diabetestyp und ethnischer Gruppe (48)

	Altersstandardisierte Prävalenz in % [95% KI]
<b>Typ 1 Diabetes mellitus</b>	
Weißer Europäer	6,5 [5,6; 7,4]
Afrikaner/afrokaribisch	10,0 [6,7; 13,3]
Südasiaten	11,2 [5,4; 16,9]
<b>Typ 2 Diabetes mellitus</b>	
Weißer Europäer	3,7 [3,5; 3,9]
Afrikaner/afrokaribisch	10,1 [9,4; 10,8]
Südasiaten	7,1 [6,0; 8,1]

In Bezug auf die Risikofaktoren und epidemiologische Besonderheiten der diabetischen Retinopathie sei ergänzend auf die Ergebnisse der *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* verwiesen, im Rahmen derer z. B. **Klein et al. (1984)** zeigen konnten, dass die Prävalenz des DMÖ in Abhängigkeit von der Diabetesdauer stark variiert (49). Die Auswertungen dieser großen prospektiven populationsbasierten Studie, die seit 1979 in Süd-Wisconsin durchgeführt wird, wurden separat für die folgenden zwei Patientenpopulationen vorgenommen: Personen, die bei Diagnose des Diabetes unter 30 Jahre alt waren („jüngere Population“) und Personen, die bei Diagnose des Diabetes mindestens 30 Jahre alt waren („ältere Population“). Die Prävalenzrate des DMÖ in der jüngeren Population reichte von 0% bei Diabetikern mit einer Krankheitsdauer unter fünf Jahren bis 29% bei Diabetikern mit einer Krankheitsdauer von über 20 Jahren. In der älteren Population reichte die Spannweite der Prävalenzrate des DMÖ von 3% bei Diabetikern mit einer Krankheitsdauer unter fünf Jahren bis 28% bei Diabetikern mit einer Krankheitsdauer von über 20 Jahren. Insgesamt lag die Prävalenz des DMÖ in der jüngeren Population bei 11,1% und in der älteren Population bei 8,4% (49).

### **Ergebnisse aus Einzelstudien<sup>2</sup> zur Prävalenz**

**Bertelsen et al. (2013)** berichten die Ergebnisse einer 2007-2008 in Schweden durchgeführten populationsbasierten Studie, in die 514 Diabetiker im Alter von 46-87 Jahren eingeschlossen wurden (50). Die Prävalenz des DMÖ lag bei 3,9%, die Prävalenz einer Visusbeeinträchtigung (*corrected Snellen visual acuity* <20/60 im besser sehenden Auge) – unabhängig von der Erkrankung – bei 1,6%. Daraus wird bereits deutlich, dass nicht alle

<sup>2</sup> In alphabetischer Reihenfolge nach Erstautor

Personen mit DMÖ auch an einer Visusbeeinträchtigung litten, wodurch die 3,9% als Überschätzung für die gesuchte Anzahl von Personen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ zu verstehen ist. Man könnte interpretieren, dass die 1,6% im Grunde genommen die Obergrenze von Patienten mit einem visusbeeinträchtigenden DMÖ darstellen. Dies wäre dann der Fall, wenn alle Visusbeeinträchtigungen durch ein DMÖ hervorgerufen worden wären. Auf der anderen Seite ist die Definition einer Visusbeeinträchtigung mit „*corrected Snellen visual acuity <20/60*“ im besser sehenden Auge sehr streng. Theoretisch kann das DMÖ nur das eine Auge (das schlechter sehende) betreffen und dort eine Visusbeeinträchtigung hervorrufen, die hier nicht berücksichtigt wird, was zu einer Unterschätzung führt.

Eine deutsche Studie, die auch im Review von *Chen et al.* (2010) Erwähnung findet, wurde von *Blum et al.* (2007) veröffentlicht (51). Hierbei handelt es sich um eine Studie bei Versicherten der Deutschen Betriebskrankenkassen zur Prävalenz der diabetischen Retinopathie in verschiedenen Stadien in den Jahren 2002 bis 2004. Es wurden 6.500 Erfassungsbögen von insgesamt 181 Augenarztpraxen in Niedersachsen gemeldet, von denen letztlich 5.596 Bögen ausgewertet werden konnten. Ein klinisch signifikantes DMÖ wurde bei 0,85% der Patienten beschrieben. Dies ist ein im Vergleich zu anderen Studien extrem niedriger Wert. Bei der Bewertung dieser Zahlen ist laut den Autoren zu beachten, dass nicht absolut sichergestellt werden kann, dass alle Patienten in Mydriasis (d. h. bei Weitstellung der Pupille) untersucht wurden, was die Ergebnisse der Untersuchung unsicherer macht. Weiterhin ist nicht sicher auszuschließen, dass einige Augenärzte bei Patienten mit fortgeschrittenen diabetischen Veränderungen eher einen direkten Arztbrief an den Hausarzt oder betreuenden Diabetologen schreiben, als dass sie einen Dokumentationsbogen ihrer Krankenkasse ausfüllen. Dies könnte dazu führen, dass die Prävalenz der diabetischen Retinopathien in dieser Untersuchung unterschätzt wird.

*Heintz et al.* (2010) berichten die Ergebnisse einer cross-sektionalen populationsbasierten Studie in Schweden (52). Die Studienpopulation umfasste alle Bewohner (N=251.386) im Einzugsgebiet der Augenklinik des *Linköping University Hospitals*. Von den Patienten mit Diabetes (n=12.026) wurden diejenigen mit bzw. ohne diabetisches Retinopathie mithilfe der Registerdaten des *Care Data Warehouse* in Östergötland und des *Swedish National Diabetes Register* identifiziert. Unter den 12.026 Diabetikern litten insgesamt 2,5% an einer Makulopathie. Bei einer Subgruppenbetrachtung nach Diabetestyp ist bemerkenswert, dass Typ 1 Diabetiker mit 1,6% seltener von einer Makulopathie betroffen sind als Typ 2 Diabetiker mit 2,6% – dies steht im Widerspruch zu vielen anderen Erhebungen. Grundsätzlich gilt zu beachten, dass Prävalenzraten der Makulopathie eine Überschätzung der Prävalenz des DMÖ darstellen.

*Hove et al.* (2004) berichten von einer Untersuchung mit dänischen Daten aus dem Jahr 2000 (53). Aus einer zufällig gewählten dänischen Patientenpopulation mit Typ 2 Diabetes (N=10.851) wurde eine repräsentative Stichprobe von 378 Patienten einer Augenuntersuchung inklusive Fundusphotographie unterzogen. Die Prävalenz eines klinisch

signifikanten DMÖ lag dort bei 5,3%. Hinweise auf eine Visusbeeinträchtigung bei den Betroffenen enthält die Publikation nicht.

**Keenan et al. (2013)** stellen die Ergebnisse einer *Database Study* aus dem Vereinigten Königreich vor (54). Dort wurde die Prävalenz des „*centre-involving*“ DMÖ aus Patientendaten von 30 *UK NHS hospital trusts* aus dem Zeitraum 2000 bis 2010 untersucht. Letztlich wurden Daten von 307.538 Patienten aus den Jahren 2007 bis 2010 verwendet, von denen wiederum 76.127 (24,8%) einen Diabetes hatten. Von diesen Patienten wurden 50,7% im Jahr 2007 und 86,8% im Jahr 2010 strukturiert untersucht. Im Fall der untersuchten Diabetes-Patienten wiesen zwischen 15,8 und 18,1% ein klinisch signifikantes DMÖ auf, und bei 8,7 bis 10,0% betraf dieses DMÖ die zentrale Makula. Im Rahmen der letzten strukturierten Untersuchung war ein klinisch signifikantes DMÖ in 6.664 Augen (13,9%) vorhanden, bei 3.116 Augen (6,5%) ohne Beteiligung des Makulazentrums und 3.548 Augen (7,4%) mit Beteiligung des Makulazentrums. Die Prävalenzraten sind verhältnismäßig hoch, was auf das Setting der Erhebung zurückführbar ist. Es handelt sich um die Prävalenz von Patienten, die sich in Behandlung der *UK Hospital Eye Services* befanden.

**Minassian et al. (2012)** publizierten alters- und geschlechtsspezifische Raten zum DMÖ aus einer Kohorte (N=21.178) des *Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales* aus den Jahren 2004/2005 (55). Es wurden dabei differenzierte Raten je nach Stärke des Visusverlustes angegeben und es wird unterschieden zwischen einem *visual impairment*, operationalisiert als *corrected visual acuity* (CVA) zwischen <6/6 und >6/60, und einer Erblindung, operationalisiert als CVA von ≤6/60. Zusammengefasst werden diese Raten als *sight loss* bezeichnet (siehe Tabelle 3-6). Daneben wird noch ein *partial sight* angegeben, definiert als CVA zwischen <6/19 und >6/60 im besser sehenden Auge. Die Prävalenzrate des hier relevanten Anwendungsgebietes – Visusbeeinträchtigung aufgrund eines klinisch signifikanten DMÖ (CSDMO - *visual impairment*) – liegt bei 2,64%.

Tabelle 3-6: Prävalenzraten des DMÖ nach Stärke der Visusbeeinträchtigung (55)

Bezeichnung	Definition	Prävalenz (%) [95% KI]
DMO	DMO (any severity) in one or both eyes	7,05 [6,75; 7,37]
	in one eye only	4,72 [4,47; 4,98]
	in both eyes	2,33 [2,15; 2,52]
CSDMO-sight loss	CVA<6/6 attributable to DMO, in at least one eye	2,75 [2,56; 2,95]
CSDMO-visual impairment	CVA<6/6 to >6/60 attributable to DMO, in at least one eye	2,64 [2,45; 2,84]
CSDMO-blindness	CVA≤6/60 attributable to DMO, in at least one eye	0,109 [0,073; 0,157]
CSDMO-partial sight	CVA<6/19 to >6/60 in the better seeing eye, the impairment attributable to DMO in one or both eyes	0,226 [0,172; 0,291]
CSDMO=Clinically Significant Diabetic Macular Oedema; CVA=Corrected Visual Acuity; DMO=Diabetic Macular Oedema		

**Pedro et al. (2010)** berichten über die Ergebnisse einer populationsbasierten Studie auf Basis eines einmal jährlich stattfindenden Screenings von Diabetikern im Nord-Osten Spaniens (56). Es wurden 488 Typ 1 Diabetiker und 8.187 Typ 2 Diabetiker für die Studie rekrutiert. Ein DMÖ wurde bei 5,73% der Typ 1 Diabetiker und bei 6,44% der Typ 2 Diabetiker diagnostiziert. Es wurde hier zudem u. a. die Korrelation zwischen der Prävalenz eines DMÖ und der Dauer des Diabetes nachgewiesen (siehe Tabelle 3-7). Die Entwicklung des Visus der Patienten wird nicht berichtet, sodass ein Rückschluss auf Patienten mit DMÖ und Visusbeeinträchtigung nicht möglich ist.

Tabelle 3-7: Prävalenz des DMÖ in Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes (56)

Diabetisches Makulaödem	Diabetesdauer			
	0-5 Jahre (% Patienten)	6-10 Jahre (% Patienten)	11-15 Jahre (% Patienten)	>15 Jahre (% Patienten)
Typ 1 Diabetes	0%	2%	13,22%	14,98%
Typ 2 Diabetes	1%	6%	8,98%	15,92%

In einer von **Petrella et al (2012)** publizierten repräsentativen kanadischen Kohortenstudie auf Basis einer populationsbasierten Datenbank mit mehr als 170.000 Patienten aus Ontario lag die Prävalenzrate des DMÖ insgesamt bei 15,7% (57). Es wurde hier auch konkret die Prävalenz einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ berichtet – diese liegt bei 2,56%. Eine Visusbeeinträchtigung wurde hier operationalisiert als Snellen-Visus <20/40. Von den betroffenen Personen waren 83% Typ 2 Diabetiker. Bei 45% der Patienten mit Visusbeeinträchtigung war nur das rechte Auge betroffen, bei 43% nur das linke Auge und bei 12% beide Augen (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Patienten mit DMÖ bzw. mit DMÖ und Visusbeeinträchtigung (57)

	Patienten mit DMÖ	Patienten mit DMÖ und Snellen-Visus <20/40
Anzahl (n)	1.316	215
Prävalenzrate in %	15,7%	2,56%
rechtes Auge betroffen [n (%)]	486 (37%)	96 (45%)
linkes Auge betroffen [n (%)]	632 (48%)	92 (43%)
beide Augen betroffen	197 (15%)	26 (12%)

In einer Publikation von **Romero-Aroca et al. (2009)** wurde verglichen, wie sich die Prävalenzraten des DMÖ zwischen den Jahren 1993 und 2006 im Rahmen zweier im *Hospital St. Joan* in Reus (Spanien) durchgeführter Studien verändert haben (58). Ein DMÖ war im Jahr 1993 bei 11,84% Typ 1 Diabetiker vorhanden, im Jahr 2006 lag die Rate bei 12,90%. Bei den Typ 2 Diabetikern lag die Rate im Jahr 1993 bei 7,15% und im Jahr 2006 bei 7,86%.

**Roy et al. (2004)** schätzen auf Basis der Prävalenzraten aus der *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (Wisconsin) und der *New Jersey 725 Study* (New Jersey) die Gesamtprävalenz diabetischer Retinopathien bei Personen mit Typ 1 Diabetes in den USA. Für das klinisch signifikante DMÖ werden hier die Prävalenzraten von 7,2% (Wisconsin) bzw. 10,3% (New Jersey) herangezogen. Es gilt zu beachten, dass diese Prävalenzraten aus den Jahren 1980-82 (Wisconsin) bzw. 1993-97 (New Jersey) stammen. Zudem wurde die *New Jersey 725 Study* in einer afroamerikanischen Population durchgeführt.

**Santos-Bueso et al. (2007)** publizierten Daten aus dem *Extramadura Project to prevent Blindness* – einem Programm zur Prävention diabetischer Augenerkrankungen, im Rahmen dessen die Prävalenz verschiedener Stadien der diabetischen Retinopathie und des DMÖ erhoben wurden (59). Die Studie wurde im Jahr 2002 mit 762 Diabetes-Patienten an zwei *Primary Health Care Centers* in der Stadt Extramadura in Spanien durchgeführt. Die Prävalenz eines DMÖ lag bei 1,4% der Patienten [95%-KI: 0,4; 2,3]. Die Rate ist im Vergleich zu anderen Publikationen relativ gering – die Autoren diskutieren diese Abweichungen ebenfalls, da sie deutlich unter dem Durchschnitt in Extramadura sowie anderen in Spanien durchgeführten Studien liegt.

**Tapp et al. (2003)** berichten Ergebnisse aus *The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study* (AusDiab) mit 11.247 Erwachsenen ab 25 Jahren in 42 zufällig ausgewählten Regionen Australiens (60). Die Daten von insgesamt 2.177 Diabetikern wurden auf eine Retinopathie untersucht. 15,3% der Personen mit bekanntem oder neu diagnostiziertem Diabetes (Typ 1 und 2) wiesen eine Retinopathie auf. Weitere Auswertungen im Rahmen dieser Studie bezogen sich ausschließlich auf die Typ 2 Diabetiker. Hier zeigte sich ein DMÖ bei 3,3% (n=11) der Diabetiker mit bekanntem Diabetes; ein beidseitiges DMÖ lag bei insgesamt 1,5% (n=5) dieser Diabetiker vor (60). Zu einer Visusbeeinträchtigung der Betroffenen wird keine Aussage getroffen.

**Younis et al. (2002)** publizierten Ergebnisse aus einer Erhebung im Rahmen eines systematischen Screening-Programms im Rahmen der primärärztlichen Versorgung (*systematic primary care-based eye screening programme*) in Liverpool aus den Jahren 1991 bis 1999 (61). Darin wiesen 12,3% der Typ 1 Diabetiker sowie 5,1% der Typ 2 Diabetiker eine visusbedrohende Makulopathie auf – in Form einer Makulopathie 3. oder 4. Grades. Diese war folgendermaßen definiert: Grad 3 - Ring harter Exsudate mit einer Größe von mindestens einer Papillenfläche im Bereich der Makula, aber wenigstens einen Papillendurchmesser vom Zentrum der Makula entfernt; Grad 4 - Exsudate innerhalb eines Papillendurchmessers vom Zentrum der Makula und/oder Anwesenheit von Laserkoagulationsnarben (61). Die Definition entspricht damit nicht genau der hier relevanten Patientenpopulation.

In einer neueren Studie aus den USA von **Zhang et al. (2010)** wurde die Prävalenz des DMÖ auf Basis einer cross-sektionalen repräsentativen Population aus dem *National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008* erhoben (62). Demzufolge leiden 2,7% der Diabetiker in den USA an einem klinisch signifikanten DMÖ. Die Zahl ist damit deutlich geringer als die im Rahmen der *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*

ermittelten Prävalenzraten. Die betrachtete Patientenpopulation bestand zu knapp 60% aus nicht-hispanisch Weißen, zu 24% aus nicht-hispanischen Schwarzen und zu knapp 10% aus mexikanischen Amerikanern und zu knapp 7% aus anderen Gruppen.

### ***Ergebnisse aus Einzelstudien<sup>3</sup> zur Inzidenz***

**Jones et al. (2012)** publizierten Daten aus einer dynamischen Kohortenstudie von über 20.000 Personen mit Typ 2 Diabetes zwischen 1990 und 2006 in England (63). Von den Personen, die bei Erstuntersuchung keine Retinopathie aufwiesen, hatten 0,59% nach fünf Jahren eine visusbedrohende Makulopathie entwickelt, nach zehn Jahren betrug die kumulative Inzidenz 1,21%. Es sei darauf hingewiesen, dass eine visusbedrohende Makulopathie nicht exakt das hier relevante Anwendungsgebiet eines visusbeeinträchtigenden DMÖ widerspiegelt.

Inzidenzraten aus der *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* wurden u.a. von **Klein et al. (2009)** publiziert (64). Hier sind allerdings nur die Inzidenzraten des Typ 1 Diabetes angegeben. Die kumulative 25-Jahres-Inzidenz betrug 29% für ein DMÖ und 17% für ein klinisch signifikantes DMÖ. Die jährlichen Inzidenzen des DMÖ betragen 2,3% (Jahre 1980-82 bis 1984-86), 2,1% (Jahre 1984-86 bis 1990-92), 2,3% (Jahre 1990-92 bis 1994-96) bzw. 0,9% (Jahre 1994-96 bis 2005-07) (64).

**McCarty et al. (2003)** berichten die 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie im *Melbourne Visual Impairment Project* (VIP) (Australien), deren Baseline-Untersuchung in den Jahren 1992 bis 1994 vorgenommen wurde (65). Die 5-Jahres-Inzidenz eines DMÖ lag dort bei 8,0% [95% KI: 2,3; 13,3]. Eine eventuelle Visusbeeinträchtigung der Betroffenen wurde nicht berichtet.

In der bereits zitierten kanadischen Kohortenstudie von **Petrella et al. (2012)** lag die jährliche Inzidenz einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ bei 0,37% (57). Hierbei handelt es sich um die aktuellste Publikation zur Inzidenz eines DMÖ, die zudem konkret eine Visusbeeinträchtigung – definiert als Snellen-Visus <20/40 – berücksichtigt.

**Romero-Aroca et al. (2011)** berichten die 10-Jahres-Inzidenz des DMÖ bei Typ 1 Diabetikern aus einer populationsbasierten, prospektiven Studie, die im *Public Ophthalmology Centre* in Reus (Spanien) durchgeführt wurde (66). Sie lag bei 11,07% – das entspricht 37 der insgesamt 334 Patienten. Es ist zu berücksichtigen, dass hier jede Form des DMÖ eingeschlossen wurde.

**Younis et al. (2003)** berichten über die Inzidenz der visusbedrohenden Makulopathie im Rahmen eines Screening-Programms der *Liverpool Diabetic Eye Study* bei Typ 1 Diabetikern (67) als auch bei Typ 2 Diabetikern (68). Die Ergebnisse wurden aus 2.742 Screenings der Typ 1 Diabetiker bzw. 20.570 Screenings der Typ 2 Diabetiker generiert und in Abhängigkeit vom Ausgangsstadium (*Baseline*) der Retinopathie ausgewertet. Die kumulativen Inzidenzen

---

<sup>3</sup> In alphabetischer Reihenfolge nach Erstautor

sind der Tabelle 3-9 zu entnehmen – es wird ersichtlich, dass die Inzidenz stark abhängig vom Ausgangsstadium der Retinopathie ist. Zu beachten ist die Definition der Erkrankung: es wird die Inzidenz der visusbedrohenden Makulopathie angegeben – nicht die des visusbeeinträchtigenden klinisch signifikanten DMÖ.

Tabelle 3-9: Kumulative Inzidenz der visusbedrohenden Makulopathie im schlechter sehenden Auge (67, 68)

Jahre	Baseline: keine Retinopathie		Baseline: Hintergrundretinopathie <sup>4</sup>		Baseline: mild proliferative Retinopathie	
	Diabetes		Diabetes		Diabetes	
	Typ 1	Typ 2	Typ 1	Typ 2	Typ 1	Typ 2
1	0,3 [0,0; 0,9]	0,2 [0,1; 0,4]	2,9 [0,2; 5,6]	3,7 [2,4; 5,0]	11,6 [3,0; 20,2]	10,6 [6,4; 14,8]
2	0,8 [0,0; 1,8]	0,6 [0,3; 0,9]	6,9 [2,7; 11,1]	9,2 [7,1; 11,3]	28,9 [15,4; 42,4]	19,6 [13,9; 25,3]
3	1,3 [0,0; 2,6]	1,1 [0,7; 1,5]	13,4 [6,7; 20,0]	13,4 [10,7; 16,1]	36,8 [16,7; 56,9]	33,3 [25,7; 40,9]
4	3,2 [1,1; 5,3]	1,7 [1,1; 2,3]	23,3 [13,0; 33,6]	20,0 [16,4; 23,6]	47,3 [22,0; 76,8]	39,6 [30,8; 48,4]
5	3,2 [1,0; 5,4]	3,2 [2,2; 4,2]	25,7 [11,8; 39,5]	25,5 [21,1; 29,9]	54,9 [24,0; 85,7]	43,8 [32,6; 55,0]
6	3,2 [0,8; 5,7]	4,8 [3,3; 5,0]	28,9 [12,1; 45,6]	27,3 [22,5; 32,0]	85,0 [53,2; 100,0]	52,4 [40,1; 64,7]

### Teil 3: Bewertung der Daten hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf Deutschland im Jahr 2014

#### *Bewertung der Reviews/Meta-Analysen*

Der systematische Review von *Yau et al. (2012)* bietet den umfassendsten Überblick über die weltweit bis zum Jahr 2010 publizierten epidemiologischen Studien zur diabetischen Retinopathie. Grundsätzlich weisen Meta-Analysen im Vergleich zu einzelnen Studienergebnissen ein hohes Maß an Evidenz auf und sind daher bevorzugt zu verwenden. Für den hier verfolgten Zweck – die Ermittlung der Epidemiologie in Deutschland im Jahr 2014 – ist die zusammengefasste Analyse von *Yau et al. (2012)* aber weniger geeignet, wie im Folgenden erläutert wird.

In die Analyse sind Studien aus aller Welt eingeschlossen. An den oben dargestellten beachtlichen ethnischen Unterschieden hinsichtlich der Prävalenz des DMÖ wird deutlich,

<sup>4</sup> milde, nicht-proliferative Retinopathie ohne DMÖ



dass internationale Erhebungen, welche zu großen Teilen nicht-weiße Bevölkerungsgruppen einschließen, nicht geeignet sind, um daraus Rückschlüsse auf die Epidemiologie in Deutschland zu ziehen. In Deutschland existieren zwar keine offiziellen Statistiken zur ethnischen Herkunft der Bevölkerung, es ist aber davon auszugehen, dass der weit überwiegende Anteil der in Deutschland lebenden Bevölkerung aus weißen Europäern besteht. Es sind daher primär Studien zu berücksichtigen, welche die in Deutschland lebende Bevölkerung repräsentieren.

Eine weitere Limitation der Meta-Analyse von *Yau et al. (2012)* besteht im Zeitraum der Erhebung vieler der eingeschlossenen Studien. In einer separaten Auswertung der Studien wurde deutlich, dass die Prävalenzraten der Studien ab dem Jahr 2000 deutlich geringer sind als die der Studien aus den Jahren vor 2000. Würde die zusammengefasste Prävalenz aller Studien zur Ermittlung der Prävalenz in Deutschland verwendet, würde dies vermutlich zu einer starken Überschätzung führen.

In der Publikation von *Yau et al. (2012)* werden zwar auch jeweils Prävalenzraten für die Gruppe der Kaukasier (Weiße/Europäer) und für die Studien ab dem Jahr 2000 angegeben, es mangelt aber leider an einer Prävalenzrate für die Subgruppe der Kaukasier aus Studien ab dem Jahr 2000. Man müsste sich also für eine Prävalenzrate entscheiden, wohlwissend das diese jeweils eine Überschätzung darstellte, aufgrund des jeweils anderen nicht berücksichtigten Aspekts.

Hinzu kommt, dass die angegebenen Prävalenzraten nicht exakt das hier relevante Anwendungsgebiet widerspiegeln. *Yau et al. (2012)* berichten Prävalenzen zum klinisch signifikanten DMÖ, welches – wie in Abschnitt 3.2.1 ausgeführt – zwar eine große Schnittmenge zum visusbeeinträchtigenden DMÖ aufweist, nicht aber identisch mit diesem ist. Die im Rahmen des systematischen Reviews von *Yau et al. (2012)* ermittelten gepoolten Prävalenzraten eignen sich aufgrund der mangelnden Aktualität und der betrachteten Ethnizitäten daher nur bedingt zur Anwendung auf Deutschland und sie repräsentieren nicht die relevante Patientenpopulation im Anwendungsgebiet. Darüber hinaus enthalten die Publikationen auch keine geeigneten Inzidenzraten.

Die anderen Übersichtsarbeiten von *Chen et al. (2010)*, *Ding und Wong (2012)* sowie *Kempen et al. (2004)* enthalten keine aktuelleren bzw. besser geeigneten Studiendaten als der Review von *Yau et al. (2012)*. Die zusammengefassten Daten bzw. die zugrunde liegenden Studien weisen zum Teil so große Beschränkungen auf, dass es adäquater erscheint, Raten aus repräsentativen aktuelleren und der Definition der Erkrankung besser entsprechenden Einzelstudien zur Schätzung der Epidemiologie in Deutschland zu verwenden.

### ***Bewertung der Einzelstudien***

In Tabelle 3-10 werden die Prävalenzraten aus den oben präsentierten Einzelstudien übersichtlich dargestellt. Es fällt auf, dass die Prävalenzraten mit Werten zwischen 0,85% (DMÖ allgemein) und 12,3% (visusbedrohende Makulopathie bei Typ 1 Diabetes) stark schwanken. Einige Zahlen stellen aufgrund der Methodik der Erhebung bzw. der Definition der Erkrankung eine Über- bzw. Unterschätzung der relevanten Zielpopulation dar. Die

Bildung einer Spanne zwischen diesen Minimal- und Maximalwerten wäre nicht zielführend im Sinne einer realistischen Abschätzung der Zielpopulation. Stattdessen bietet es sich an, eine Auswahl von Studien heranzuziehen, durch die das hier relevante Anwendungsgebiet – Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ – möglichst genau abgedeckt ist und die sich grundsätzlich als methodisch geeignet erweisen.

Tabelle 3-10: Übersicht zu Prävalenzraten aus den dargestellten Einzelstudien

	<b>Prävalenz- rate</b>	<b>Definition</b>	<b>Land der Erhebung</b>
Bertelsen et al. (2013)	3,9%	Klinisch signifikantes DMÖ	Schweden
Blum et al. (2007)	0,85%	Klinisch signifikantes DMÖ	Deutschland
Heintz et al. (2010)	2,5%	Makulopathie	Schweden
Hove et al. (2004)	5,3%	Klinisch signifikantes DMÖ bei Typ 2 Diabetikern	Dänemark
Keenan et al. (2013)	7,4%	Klinisch signifikantes DMÖ mit Beteiligung des Makulazentrums	Vereinigtes Königreich
Minassian et al. (2012)	2,64%	Visusbeeinträchtigung (<6/6 bis >6/60) aufgrund eines klinisch signifikanten DMÖ	Vereinigtes Königreich
Pedro et al. (2010)	5,73%	DMÖ bei Typ 1 Diabetikern	Spanien
	6,44%	DMÖ bei Typ 2 Diabetikern	
Petrella et al. (2012)	2,56%	Visusbeeinträchtigung (<20/40) aufgrund eines klinisch signifikanten DMÖ	Kanada
Romero-Aroca et al. (2009)	12,9%	DMÖ bei Typ 1 Diabetikern	Spanien
	7,86%	DMÖ bei Typ 2 Diabetikern	
Santos-Buesoet al. (2007)	1,4%	DMÖ	Spanien
Tapp et al. (2003)	3,3%	DMÖ bei Typ 2 Diabetikern	Australien
Roy et al. (2004)	7,2%	Klinisch signifikantes DMÖ bei weißen Typ 1 Diabetikern ( <i>Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy, 1980-82</i> )	USA
	10,3%	Klinisch signifikantes DMÖ bei schwarzen Typ 1 Diabetikern ( <i>New Jersey 725, 1993-97</i> )	USA
Younis et al. (2002)	12,3%	Visusbedrohende Makulopathie bei Typ 1 Diabetikern	Vereinigtes Königreich
	5,1%	visusbedrohende Makulopathie bei Typ 2 Diabetikern	
Zhang et al. (2010)	2,7%	Klinisch signifikantes DMÖ	USA
DMÖ=diabetisches Makulaödem			

Die Publikationen von *Minassian et al.* (2012) und *Petrella et al.* (2012) wurden als die Quellen mit der höchsten Validität identifiziert, um mithilfe der darin enthaltenen Prävalenzraten die Anzahl von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ in Deutschland zu schätzen. Diese Auswahl wird im Folgenden begründet.

Die Autoren *Minassian et al.* (2012) präsentieren die Auswertung eines Datensatzes aus dem *Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales* aus den Jahren 2004/2005 von 27.178 gescreenten Personen (55). Anders als in den meisten Publikationen wird hier der Visus der Patienten mit DMÖ mit abgebildet. Es wird hier wie bereits oben geschildert explizit die Prävalenzrate zu Patienten mit Visusbeeinträchtigung (*visual impairment*) aufgrund eines klinisch signifikanten DMÖ angegeben. Eine Visusbeeinträchtigung wird hier als CVA zwischen  $<6/6$  bis  $>6/60$  operationalisiert. Würde man die Definition um Personen, die blind sind, erweitern (CVA  $<6/60$ ), ergäbe das eine geringfügig höhere Prävalenzrate von 2,75. Angesichts der Tatsache, dass das Indikationsgebiet aber nicht auf blinde, sondern auf DMÖ-Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung abzielt, wird die Prävalenzrate von 2,64 als besser geeignet erachtet. Die walisische Bevölkerung mit überwiegend europäisch-weißer Ethnizität und hohem Lebensstandard eignet sich für die Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext.

Bei der Publikation von *Petrella et al.* (2012) handelt es sich um eine repräsentative kanadische Kohortenstudie, in die insgesamt 8.368 Diabetiker sowie eine Kontrollgruppe aus 76.077 Nicht-Diabetikern aus den Jahren 2008 und 2009 eingeschlossen wurde (57). Diese Publikation ist neben der von *Minassian et al.* (2012) die einzige, identifizierte Veröffentlichung, welche epidemiologische Maßzahlen beinhaltet, die exakt das hier relevante Anwendungsgebiet – Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ – widerspiegelt. Eine Visusbeeinträchtigung wird hier als Visus  $<20/40$  operationalisiert. Die kanadische Population kann als weitestgehend repräsentativ für die deutsche Population gesehen werden, im Sinne einer industrialisierten Gesellschaft mit hohem Lebensstandard und insgesamt adäquater medizinischer Versorgung. Der Zeitraum der Erhebung ist mit den Jahren 2008/2009 als aktuell einzuschätzen und die Größe und Methodik der Erhebung gewährleistet eine relativ hohe Validität. Die Publikation berichtet neben der Prävalenzrate auch die 1-Jahres-Inzidenzrate für die relevante Patientenpopulation bestehend aus Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ. Demnach erkrankten jährlich 0,37% der Diabetiker neu an einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ. Diese Inzidenzzahlen weisen im Vergleich zu den anderen oben präsentierten Zahlen die mit Abstand höchste Validität und Eignung zur Ermittlung der Patientenpopulation auf, auch wenn die sehr strenge Definition der Visusbeeinträchtigung möglicherweise zu einer Unterschätzung führt.

Auch die Publikation von *Keenan et al.* (2013) ist bemerkenswert, da dies die einzige Publikation ist, die eine Unterscheidung in die Patientenpopulationen mit bzw. ohne Beteiligung des Makulazentrums (Fovea) vornimmt. Es ist auffällig, dass die DMÖ-Population mit fovealer Beteiligung mit 7,4% der Diabetiker sehr hoch ist – sogar höher als die von Patienten mit klinisch signifikantem DMÖ in vielen anderen Studien. Eine Erklärung hierfür könnte das Setting der Erhebung sein. Es handelt sich um eine Kohorte des UK

*Hospital Eye Service* – es werden also Personen betrachtet, die sich bereits in ophthalmologischer Behandlung befinden. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Tatsache zu einer relativ starken Überschätzung der Prävalenz in der diabetischen Allgemeinbevölkerung führt. Zudem spiegelt die Population der DMÖ-Patienten mit fovealer Beteiligung nicht exakt jene mit Visusbeeinträchtigung wider, da es Patienten geben kann, die zwar an einem DMÖ mit fovealer Beteiligung leiden, nicht jedoch an einer Visusbeeinträchtigung. Wie in Abschnitt 3.1.2 ausgeführt, kommt es nur dann zwangsläufig zu einer Visusbeeinträchtigung, wenn das Zentrum der Fovea mitbetroffen ist (69).

Auch die Publikation von *Blum et al. (2007)* soll noch einmal gesondert Erwähnung finden, da die darin publizierten Prävalenzraten aus dem deutschen Versorgungskontext stammen. Es wurde ein Datenpool von Versicherten der Betriebskrankenkassen (BKK) aus Niedersachsen aus den Jahren 2002 bis 2004 verwendet. Die Prävalenzrate des klinisch signifikanten DMÖ ist mit 0,85% äußerst gering – sie entspricht nur etwa einem Drittel der Prävalenzraten aus *Minassian et al. (2012)* und *Petrella et al. (2012)* – und das, obwohl keine explizite Beschränkung auf Patienten mit DMÖ mit einer Visusbeeinträchtigung vorgenommen wird. Wie oben bereits erläutert, verweisen die Autoren darauf, dass die ermittelte Prävalenzrate in einem starken Widerspruch zu anderen publizierten Daten steht und aufgrund der Methodik der Erhebung vermutlich eine Unterschätzung darstellt. Zwar ist die Diabetesversorgung in Deutschland möglicherweise besser als in anderen Ländern und somit auch die Prävalenz des DMÖ geringer, doch führt die Untersuchungsmethode und vor allem die Erfassung der Fälle zu einer Unvollständigkeit der tatsächlichen Fälle und somit zu einer Unterschätzung der Prävalenz. Fälle von diabetischer Retinopathie sollten mithilfe eines Erfassungsbogens vom Arzt übermittelt werden. Insgesamt wurden 6.500 Erfassungsbögen von 181 Augenarztpraxen gemeldet, von denen aber 871 aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen werden mussten. Vollständige Erfassungsbögen wurden von der BKK vergütet, um einen Anreiz zur Teilnahme der Ärzte zu schaffen. Eine vollständige Melderate konnte dadurch allerdings nicht gewährleistet werden und es ist auch keine Aussage zum Grad der Vollständigkeit zu treffen.

Da eine Verwendung der Prävalenzraten aus *Keenan et al. (2013)* und *Blum et al. (2007)* im Sinne einer Unter- bzw. Obergrenze zu einer sehr großen und wenig aussagekräftigen Spanne führen würde, werden diese beiden Publikationen aufgrund der genannten methodischen Unsicherheiten nicht weiter bei der Berechnung der Patientenzahlen für Deutschland berücksichtigt. Stattdessen werden die Raten aus den Publikationen von *Minassian et al. (2012)* und *Petrella et al. (2012)* aufgrund ihrer guten Eignung herangezogen.

#### **Teil 4: Schätzung der prävalenten und inzidenten Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ in Deutschland im Jahr 2014**

Zur Ermittlung der Anzahl prävalenter und inzidenter Erwachsener mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ in Deutschland wird zunächst in Schritt 1 die Anzahl der Patienten mit Diabetes in Deutschland in einem Alter ab 18 Jahren ermittelt. Anschließend wird in einem zweiten Schritt dann auf Basis der in Schritt 1 ermittelten Population die Prävalenz (Schritt 2a) bzw. Inzidenz (Schritt 2b) von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ berechnet.

**Schritt 1: Ermittlung der Anzahl von Erwachsenen mit Diabetes in Deutschland**

Zur Ermittlung der Anzahl von Erwachsenen mit Diabetes in Deutschland werden die aktuellen Bevölkerungszahlen in der relevanten Altersgruppe sowie geeignete Prävalenzraten benötigt.

Wie oben beschrieben, geht die aktuell beste Schätzung der Diabetesprävalenz aus einer Publikation von *Heidemann et al.* (2013) zur „Studie der Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)“ hervor (40). Da es signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Alters- und Geschlechtsgruppen gibt, sollten die Prävalenzraten jeweils separat mit den jeweiligen Bevölkerungszahlen in dieser Alters- und Geschlechtsgruppe berechnet und die Ergebnisse anschließend addiert werden.

Die aktuellen Bevölkerungszahlen Deutschlands wurden mithilfe der GENESIS-Online Datenbank des Statistischen Bundesamts ermittelt (siehe hierzu ausführlich Abschnitt 3.2.6). Sie sind getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen in der Tabelle 3-11 aufgeführt. Dieser Tabelle sind ebenfalls die Prävalenzraten von *Heidemann et al.* (2013) zu entnehmen, die bereits in Tabelle 3-3 angegeben wurden. Da keine Prävalenzrate für die Altersgruppe ab 80 Jahren verfügbar ist, wird hier ebenfalls die Prävalenzrate der Gruppe der 70-79-Jährigen verwendet. Es bleibt dabei unklar, ob es sich dadurch um eine Über- oder Unterschätzung in der Altersgruppe der Über-80-Jährigen handelt. Die Bevölkerungszahlen wurden getrennt nach Geschlecht je Altersgruppe mit den jeweiligen Prävalenzraten multipliziert. Die Ergebnisse sind ebenfalls der Tabelle 3-11 zu entnehmen.

Tabelle 3-11: Ermittlung der Anzahl von Erwachsenen mit Diabetes in Deutschland in 2014

<b>Frauen</b>	<b>18-39 Jahre</b>	<b>40-49 Jahre</b>	<b>50-59 Jahre</b>	<b>60-69 Jahre</b>	<b>70-79 Jahre</b>	<b>ab 80 Jahre</b>
Anzahl (in Tsd.)	10.232	5.909	6.370	4.787	4.701	2.989
Prävalenzrate (in %)	3,7	4,5	4,0	10,7	21,8	21,8
Prävalenz	378.584	265.905	254.800	512.209	1.024.818	651.602
<b>Frauen gesamt: 3.087.918</b>						
<b>Männer</b>	<b>18-39 Jahre</b>	<b>40-49 Jahre</b>	<b>50-59 Jahre</b>	<b>60-69 Jahre</b>	<b>70-79 Jahre</b>	<b>ab 80 Jahre</b>
Anzahl (in Tsd.)	10.555	6.105	6.469	4.525	3.899	1.629
Prävalenzrate (in %)	0,9	2,0	7,3	17,0	22,0	22,0
Prävalenz	94.995	122.100	472.237	769.250	857.780	358.380
<b>Männer gesamt: 2.674.742</b>						
<b>Gesamt</b>	<b>18-39 Jahre</b>	<b>40-49 Jahre</b>	<b>50-59 Jahre</b>	<b>60-69 Jahre</b>	<b>70-79 Jahre</b>	<b>ab 80 Jahre</b>
Prävalenz	473.579	388.005	727.037	1.281.459	1.882.598	1.009.982
<b>Frauen und Männer gesamt: 5.762.660</b>						

Der Berechnung zufolge leben im Jahr 2014 insgesamt 3.087.918 Frauen und 2.674.742 Männer mit der Diagnose Diabetes. Dies entspricht einer Gesamtzahl von 5.762.660 Erwachsenen mit Diabetes in Deutschland im Jahr 2014.

***Schritt 2a: Ermittlung der prävalenten Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ in Deutschland***

Zur Ermittlung der prävalenten Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ muss die Anzahl der Diabetiker mit der entsprechenden Prävalenzrate multipliziert werden. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden die Prävalenzraten aus den Publikationsraten von *Petrella et al.* (2012) und *Minassian et al.* (2012) als beste Quellen identifiziert (55, 57). Demzufolge leiden 2,56% bzw. 2,64% aller Diabetiker an einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ (55, 57). Mithilfe dieser Zahlen kann eine Spanne gebildet werden.

Rechnung: Untergrenze:  $5.762.660 \times 0,0256 = 147.524$   
Obergrenze:  $5.762.660 \times 0,0264 = 152.134$

Es ist somit von einer Gesamtzahl von 147.524 bis 152.134 prävalenten Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ in Deutschland im Jahr 2014 auszugehen.

***Schritt 2b: Ermittlung der inzidenten Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ in Deutschland***

Zur Ermittlung der inzidenten Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ muss die Anzahl der Diabetiker mit der entsprechenden Inzidenzrate multipliziert werden. Die Inzidenzrate aus der Studie von *Petrella et al.* (2012) wurde hierfür als einzige verwendbare Quelle identifiziert. Die 1-Jahres-Inzidenz einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ liegt demzufolge bei 0,37% aller Diabetiker (57). Daher wird im Folgenden die in Schritt 1 ermittelte Gesamtanzahl erwachsener Diabetiker mit 0,37% multipliziert.

Rechnung:  $5.762.660 \times 0,0037 = 21.322$

Es ist somit von einer Gesamtzahl von 21.322 inzidenten Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ in Deutschland im Jahr 2014 auszugehen.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Fortschritte im Bereich von Prävention und Therapie des *Diabetes mellitus* lassen einen Rückgang des DMÖ vermuten, allerdings verursacht der demografische Wandel und der Lebensstil in der westlichen Welt einen Anstieg der Prävalenz des Diabetes und in Konsequenz auch des DMÖ.

Es wird von *Wild et al.* (2004) vorhergesagt, dass die Anzahl von Personen mit Diabetes von weltweit 171 Millionen (2,8%) im Jahr 2000 auf 366 Millionen (4,4%) im Jahr 2030 ansteigen wird – zurückzuführen ist dies auf die steigende Anzahl übergewichtiger Menschen, die insgesamt steigende Lebenserwartung und die verbesserte Aufklärung sowie Diagnostik der Erkrankung (70). Da der starke Anstieg aber vor allem Entwicklungsländer betrifft, bleibt unklar, inwieweit ein solcher Anstieg auch in Deutschland zu erwarten ist. Steigt die Anzahl an Diabetikern, so steigt damit konsequenter Weise auch die Population derer, die potenziell an einem DMÖ erkranken können.

Bei der Betrachtung der Prävalenzraten aus den zahlreichen Publikationen ist tendenziell aber ein Rückgang in den Prävalenzraten des DMÖ zu verzeichnen. Besonders deutlich wird dies im Review von *Yau et al.* (2012), in dem die Prävalenzraten separat für die Jahre vor 2000 und ab dem Jahr 2000 gepoolt werden. Die Prävalenzrate des DMÖ hatte sich seit dem Jahr 2000 fast halbiert (13). Inwieweit sich dieser Rückgang der Erkrankungsdaten fortsetzen wird, kann nicht vorhergesagt werden.

Aufgrund einer verbesserten Versorgung von Diabetespatienten, z. B. im Rahmen von Disease Management Programmen, die die Möglichkeit eröffnen, Diabetespatienten in Deutschland besser einzustellen und gesundheitlich zu überwachen, ist aber davon auszugehen, dass die Inzidenzrate und damit auch die Prävalenzrate unter den Diabetikern nicht steigen – sondern möglicherweise sogar sinken – wird.

In der Konsequenz dieser beiden Entwicklungen – Zunahme der Anzahl an Diabetikern und Rückgang des DMÖ unter Diabetikern – ist in Deutschland somit insgesamt von einer leichten Zunahme von Personen mit DMÖ, auch in Verbindung mit einer Visusbeeinträchtigung, auszugehen. Diese kann allerdings nicht quantifiziert werden.

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Aflibercept (Eylea®)	147.524 - 152.134	128.346 - 132.357

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist identisch mit der unter Abschnitt 3.2.3 ermittelten Prävalenz der Erkrankung (prävalente Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ). Für diese wurde – wie oben angegeben – eine Spanne ermittelt, indem die Anzahl der Diabetiker in Deutschland mit den Prävalenzraten aus den Publikationen von *Petrella et al.* (2012) bzw. *Minassian et al.* (2012) multipliziert wurden (vgl. Schritte 1 und 2a).

### **Schritt 3: Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde ermittelt, indem die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit dem Anteil der GKV-Versicherten multipliziert wurde. Unter der Annahme, dass 87% der Patienten GKV-versichert sind (71), ergibt sich eine Anzahl von 128.346 bis 132.357 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Rechnung: Untergrenze:  $147.524 \times 0,87 = 128.346$   
Obergrenze:  $152.134 \times 0,87 = 132.357$

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*



Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	nicht quantifizierbar	128.346 - 132.357

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der GKV-Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist identisch mit der in Tabelle 3-12 angegebenen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für alle Patienten im Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ“ besteht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, wenn sie mit Aflibercept behandelt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens begründet sich in patientenrelevanten Vorteilen in mehreren Morbiditätsendpunkten – vor allem in der statistisch signifikanten Überlegenheit von Aflibercept gegenüber Ranibizumab in den primären Endpunkten der VIVID-/VISTA- bzw. RESTORE-/REVEAL-Studien, die im Rahmen eines indirekten Vergleichs nachgewiesen wurde (siehe hierzu ausführlich Modul 4, Abschnitt 4.4.2). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die mit Aflibercept behandelt werden, innerhalb eines Jahres durchschnittlich deutlich mehr an Sehschärfe gewinnen, als unter einer Behandlung mit Ranibizumab.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an*

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

### Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2:

Die Erläuterungen zum Erkrankungsbild stammen primär aus dem Kapitel 8 „Pathologie, Klinik und Behandlung von diabetischen retinalen Gefäßerkrankungen“ des Lehrbuchs „Retinale Gefäßerkrankungen“ von *Joussen et al.* aus dem Jahr 2012 (10) sowie aus dem Lehrbuch „Augenheilkunde“ von *Grehn* aus dem Jahr 2012 (4, 6). Ergänzend wurden Publikationen, die im Rahmen der Recherchen zu anderen Abschnitten gefunden wurden, verwendet.

### Für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5:

Um Publikationen zur Epidemiologie der Erkrankung zu finden, wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank PubMed zuletzt am 25.03.2014 durchgeführt. Die verwendete Suchstrategie und die Anzahl der Treffer ist der Tabelle 3-14 zu entnehmen.

Tabelle 3-14: Systematische Literaturrecherche vom 25.03.2014

Search	Query	Items found
#5	Search #1 AND #2 AND #3 Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2014/12/31 Sort by: Author	110
#4	Search #1 AND #2 AND #3	136
#3	Search (((prevalen*[Title]) OR inciden*[Title]) OR epidemiol*[Title]) OR burden of illness[Title])	261935
#2	Search (((macular edema[Title/Abstract]) OR macular oedema[Title/Abstract]) OR ME[Title/Abstract]) OR CSME[Title/Abstract]) OR maculopathy[Title/Abstract])	38457
#1	Search diabet* [Title]	234457

Die Suche ergab insgesamt 110 Treffer – der Quelle PubMed (2014) (72) ist die Trefferliste zu entnehmen. Von allen 110 Treffern wurden die Abstracts (soweit verfügbar) gesichtet; von allen potenziell als relevant erachteten Publikationen wurden daraufhin die Volltexte besorgt. Die Tabelle 3-15 gibt für jede der Publikationen, die im Abschnitt 3.2.3 nicht erwähnt wird, jeweils mindestens einen Ausschlussgrund an. Alle „eingeschlossenen“ Studien werden in Abschnitt 3.2.3 vorgestellt und deren Limitationen dort erläutert.

Tabelle 3-15: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche vom 25.03.2014 (72)

Nr.	Autor	Land	Ausschlussgrund	nur Abstract gesichtet	Volltext gesichtet
1	no authors listed (2000)	-	andere Fragestellung (Retinopathie und Nephropathie nach intensiver Therapie)	x	
2	Arefzahdeh (2012)	k. A.	andere Fragestellung (sleep disordered breathing in patients with diabetic macular edema)	kein Abstract verfügbar	

Nr.	Autor	Land	Ausschlussgrund	nur Abstract gesichtet	Volltext gesichtet
3	Ben Hamouda (2001)	-	Sprache (Französisch)	x	
4	Bertelsen (2013)	Norwegen	-eingeschlossen-		(50)
5	Beulens (2009)	-	Studiendesign (randomisiert kontrollierte Studie)	x	
6	Blum (2007)	Deutschland	-eingeschlossen-		(51)
7	Burgess (2013)	Afrika (Review)	Populationen (afrikanisch)		(73)
8	Chen (2010)	weltweit (Review)	-eingeschlossen-		(42)
9	Chorny (2011)	Israel	Sprache (Hebräisch)	x	
10	De Médeiros-Quénium (2003)	Senegal	Sprache (Französisch) Population (afrikanisch)	x	
11	Delcourt (2009)	Frankreich/weltweit (Review)	keine neuen Daten (aktuellere Reviews vorhanden)		(74)
12	Ding (2012)	weltweit (Review)	-eingeschlossen-		(43)
13	Durkin (2006)	Australien	Population (Aboriginals)		(75)
14	El-Shazly (2013)		andere Fragestellung	x	
15	Elshafei (2011)	Katar	Population (arabisch)	x	
16	Escarião (2008)	Brasilien	Sprache (Portugiesisch) Population (hispanisch – ländlich und städtisch)	x	
17	Esteves (2009)	Brasilien	Population (Brasilianer mit Typ 1 Diabetes)		(76)
18	Ganesan (2012)	k. A.	andere Fragestellung	x	
19	Gella (2012)	Indien	andere Fragestellung	x	
20	Glover (2012)	Subsahara-Afrika	Population (schwarzafrikanisch)	x	
21	Grauslund (2011)	Dänemark	andere Fragestellung	x	
22	Grauslund (2009)	Dänemark	keine relevante Angabe zum DMÖ		(77)
23	Hall (2013)	Schottland	keine relevante Angabe zum DMÖ	x	
24	Heintz (2010)	Schweden	-eingeschlossen-		(52)
25	Hove (2004)	Dänemark	-eingeschlossen-		(53)
26	Hörle (2002)	Deutschland/weltweit (Review)	keine neuen Daten		(78)

Nr.	Autor	Land	Ausschlussgrund	nur Abstract gesichtet	Volltext gesichtet
27	Irimia (2011)	k.A.	Sprache (Romänisch)	kein Abstract vorhanden	
28	Jamal-u-Din (2006)	Pakistan	medizinische Versorgungssituation	x	
29	Jammal (2013)	Jordanien	medizinische Versorgungssituation		(79)
30	Jaross (2005)	Australien	Population (Aboriginals)	x	
31	Jaross (2003)	Australien	Population (Aboriginals)	x	
32	Javadi (2009)	Iran	medizinische Versorgungssituation		(80)
33	Jingi (2014)	Kamerun	Population (afrikanisch)	x	
34	Jiramongkolchai (2011)		andere Fragestellung	x	
35	Jivraj (2011)	Kamerun	Population (afrikanisch)	x	
36	Jochmann (2002)	Deutschland	keine neuen Daten		(81)
37	Jones (2012)	England	-eingeschlossen-		(63)
38	Keenan (2013)	UK	-eingeschlossen-		(54)
39	Kempen (2004)	USA	-eingeschlossen-		(44)
40	Klein (2009)	USA	andere Fragestellung	x	
41	Klein (2001)	USA	andere Fragestellung	x	
42	Klein (2012)	USA	andere Fragestellung	x	
43	Klein (2009)	USA	andere Fragestellung	x	
44	Klein (2009)	USA	-eingeschlossen-		(64)
45	Klein (2007)	USA	andere Fragestellung	x	
46	Klein (2004)	USA	andere Fragestellung	x	
47	Klein (2001)	USA	andere Fragestellung	x	
48	Klein (2001)	USA	keine neuen Daten		(82)
49	Krepler (2002)		andere Fragestellung (Entwicklung nach Katarakt-OP)	x	
50	Lamparter (2014)	Deutschland	andere Fragestellung (Prädiabetiker)		(83)
51	Landers (2012)	Australien	Population (eingeborene Australier)	x	
52	Landers (2010)	Australien	Population (eingeborene Australier)	x	
53	Lee (2011)	China	Population (asiatisch)	x	
54	Leske (2006)	Barbados	Population (afrikanisch-karibisch)	x	
55	Leske (2003)	Barbados	Population (afrikanisch-karibisch)	x	
56	López (2002)	Spanien	medizinische Versorgungssituation (rural area of Spain)	x	

Nr.	Autor	Land	Ausschlussgrund	nur Abstract gesichtet	Volltext gesichtet
57	Mason (2012)		andere Fragestellung	x	
58	Matsuhasi (2001)	Japan	Population (asiatisch) Sprache (Japanisch)	x	
59	McCarty (2003)	Australien	-eingeschlossen-		(65)
60	Minassian (2012)	England	-eingeschlossen-		(55)
61	Nanfack (2012)	Kamerun	Population (afrikanisch) medizinische Versorgungssituation	x	
62	Palmer (2004)	k. A.	andere Fragestellung	x	
63	Papali'i-Curtin (2013)	Neuseeland	Population (großer Teil Maori) kein DMÖ separat berichtet		(84)
64	Paudyal (2008)	Nepal	Population (Nepal) medizinische Versorgungssituation	x	
65	Pedro (2010)	Spanien	-eingeschlossen-		(56)
66	Petrella (2012)	Kanada	-eingeschlossen-		(57)
67	Pugliese (2012)	Italien	kein DMÖ berichtet		(85)
68	Rajalakshmi (2014)	Indien	Population (indisch-asiatisch)	x	
69	Ramavat (2013)	Indien	Population (indisch)		(86)
70	Raymond (2009)		kein DMÖ berichtet		(47)
71	Rema (2006)	Indien	Population (indisch)	x	
72	Romero-Aroca (2011)	Spanien	-eingeschlossen-		(66)
73	Romero-Aroca (2009)	Spanien	-eingeschlossen-		(58)
74	Romero-Aroca (2007)	Spanien	keine neuen Daten		(87)
75	Rotimi (2003)	Westafrika	Population (afrikanisch)	x	
76	Roy (2004)	USA	-eingeschlossen-		(88)
77	Salti (2009)	Libanon	medizinische Versorgungssituation		(89)
78	Santos-Bueso (2005)	Spanien	Sprache (Spanisch)	x	
79	Santos-Bueso (2007)	Spanien	-eingeschlossen-		(59)
80	Scanlon (2013)	k. A. (Review)	keine neuen Daten	x	
81	Sharew (2013)	Äthiopien	Population (afrikanisch) medizinische Versorgungssituation	x	

Nr.	Autor	Land	Ausschlussgrund	nur Abstract gesichtet	Volltext gesichtet
82	Shrestha (2007)	Nepal	Population (Nepal) medizinische Versorgungssituation	x	
83	Sivaprasad (2012)	weltweit	-eingeschlossen-		(46)
84	Sivaprasad (2012)	UK	-eingeschlossen-		(48)
85	Smith (2013)	k.A.	andere Fragestellung	x	
86	Supapluksakul (2008)	Thailand	Population (asiatisch - thai)	x	
87	Tajunisah (2006)	Malaysia	Population (asiatisch)	x	
88	Tapp (2003)	Australien	-eingeschlossen-		(60)
89	Teng (2010)	China	Population (asiatisch) Sprache (Chinesisch)	x	
90	Torffvit (2007)	Schweden	andere Fragestellung	x	
91	Varma (2010)	USA	Population (Latinos)	x	
92	Varma (2004)	USA	Population (Latinos)	x	
93	Vila (2008)	Spanien	Sprache (Spanisch)	x	
94	Wang (2009)	China	Population (asiatisch)	x	
95	Wang (2007)	China	Population (asiatisch)	x	
96	West (2010)		andere Fragestellung	x	
97	Williams (2004)	Systematic Review	keine neuen Daten		(37)
98	Wong (2008)	Singapur	Population (asiatisch)	x	
99	Wong (2002)	USA	andere Fragestellung	x	
100	Wong (2001)	USA	andere Fragestellung	x	
101	Xie (2011)	China	Population (asiatisch)	x	
102	Xie (2009)	China	Population (asiatisch)	x	
103	Xie (2008)	Australien	Population (einheimische Australier)	x	
104	Yamamoto (2012)	Japan	Population (asiatisch)	x	
105	Yau (2012)	weltweit (Review)	-eingeschlossen-		(13)
106	Younis (2003)	UK	-eingeschlossen-		(67)
107	Younis (2003)	UK	-eingeschlossen-		(68)
108	Younis (2002)	UK	-eingeschlossen-		(61)
109	Zghal-Mokni (2001)		Sprache (Französisch)	x	
110	Zheng (2012)	Singapur	Population (asiatisch-indisch)		(90)
k. A.=keine Angabe					

Die Bevölkerungszahlen aus Tabelle 3-11 wurden aus der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts gewonnen. Dazu wurden folgende Abfragen der GENESIS-Online Datenbank durchgeführt.

***Für die Bevölkerungszahlen 2014:***

Tabelle: 12421-0002 – Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre

Merkmal: Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (BEVPR2)

Auswahl: „mittlere Bevölkerung, Untergrenze (Variante 1-W1)“

Merkmal: Altersjahre (ALT101)

Auswahl: „18-jährige“ bis „100 Jahre und mehr“

Merkmal: Geschlecht (GES)

Auswahl: „männlich“ und „weiblich“

Merkmal: Stichtag (STAG)

Auswahl: 31.12.2014

Die generierten Zahlen wurden zur Berechnung jeweils getrennt nach Geschlecht in Altersgruppen (Prävalenz: 18-39 Jahre, 40-49 Jahre, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre, 70-79 Jahre,  $\geq 80$  Jahre) zusammengefasst, da für diese Altersgruppen jeweils separate Diabetes-Prävalenzraten zur Verfügung standen.

**3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013. Die Bestandsaufnahme. 2013; Available from: [http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs\\_und\\_TEXTE/Infomaterial/Diabetes\\_Gesundheitsbericht\\_2013.pdf](http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Diabetes_Gesundheitsbericht_2013.pdf).
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2013;36(Suppl 1):S67-74.
3. Wiley HE, Ferris FL. Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema (Chapter 47). In: Ryan SJ, editor. Retina Volume 2: Elsevier Saunders; 2012. p. 940-68.
4. Grehn F. Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges. Augenheilkunde 2012. p. 3-15.
5. Kanski JJ. Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas: Urban & Fischer; 2008.
6. Grehn F. Netzhaut. Augenheilkunde 2012. p. 213-71.

7. Lang GE, Lang SJ. Pathologie, Klinik und Behandlung von diabetischen retinalen Gefäßerkrankungen, Abschnitt 8.1 Nicht-proliferative diabetische Retinopathie. In: Jousseaume AM, editor. Retinale Gefäßerkrankungen: Springer; 2012. p. 100-10.
8. Nentwich MM, Lemmen KD, Ulbig MW. Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. Z prakt Augenheilkd. 2010;31(491-499).
9. Jousseaume AM, Winterhalter S, Kakkassery V. Pathologie, Klinik und Behandlung von diabetischen retinalen Gefäßerkrankungen, Abschnitt 8.3 Diabetisches Makulaödem. In: Jousseaume AM, editor. Retinale Gefäßerkrankungen: Springer; 2012. p. 135-58.
10. Jousseaume AM. Retinale Gefäßerkrankungen. Jousseaume AM, editor: Springer Verlag; 2012.
11. Browning DJ. Diabetic Retinopathy - Evidence-Based Management. Browning DJ, editor: Springer Verlag; 2010.
12. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, et al. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. Diabetic Medicine. 2009;26(12):1212-9.
13. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35(3):556-64.
14. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen – Langfassung, Version 2.6, Februar 2010, basierend auf der Fassung von Oktober 2006. 2010.
15. Hammes H-P. Diabetische Retinopathie und Makulopathie. Internist. 2011;52(5):518-32.
16. Holladay JT. Proper Method for Calculating Average Visual Acuity. J Refract Surg. 1997;13(4):388-91.
17. Gelissen F, Ziemssen F. Diabetische Makulopathie - Diagnose und Behandlung. Ophthalmologe. 2010;107(8):773-86.
18. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-806.
19. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy (4th printing 2012)2008.
20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal Photocoagulation Treatment of Diabetic Macular Edema - Relationship of Treatment Effect to Fluorescein Angiographic and Other Retinal Characteristics at Baseline: ETDRS Report No. 19. Arch Ophthalmol. 1995;113(9):1144-55.
21. Gregg GR, McCall MA, Massey SC. Function and Anatomy of Mammalian Retina (Chapter 15). In: Ryan SJ, editor. Retina Volume 1 Elsevier Saunders; 2012. p. 360-400.
22. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der Deutschen



- Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie, Stand: Dezember 2010. 2010.
23. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie, Stand: April 2013. 2013.
  24. Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3(3).
  25. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-7.
  26. Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM, et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(4):363-6.
  27. Hofman P, Blaauwgeers HG, Tolentino MJ, Adamis AP, Nunes Cardozo BJ, Vrensen GF, et al. VEGF-A induced hyperpermeability of blood-retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. *Vascular endothelial growth factor-A. Curr Eye Res*. 2000;21(2):637-45.
  28. Pfister M, Koch FH, Cinatl J, Rothweiler F, Schubert R, Singh P, et al. Zytokinbestimmung aus Glaskörperproben bei retinalen Gefäßerkrankungen. *Ophthalmologe*. 2013;110(8):746-54.
  29. Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1747-57.
  30. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema *Ophthalmology*. 2009;116(6):1142-50.
  31. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609-14.
  32. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Endophthalmitis-Prophylaxe bei intravitrealer Medikamenteneingabe, Stand: September 2013. 2013.
  33. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen, Stand: April 2007. 2007.
  34. Grehn F. Laser in der Augenheilkunde. *Augenheilkunde*2012. p. 471-9.

35. Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev.* 2012 Jul 1;8(4):274-84.
36. Laidlaw DA. Vitrectomy for diabetic macular oedema. *Eye (Lond).* 2008;22(10):1337-41.
37. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond).* 2004;18(10):963-83.
38. Rathmann W, Haaster B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologica.* 2003;46(2):182-9.
39. Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Stellungnahme der AG Epidemiologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zum IDF Diabetes Atlas: Wie häufig ist Typ 2-Diabetes in Deutschland? 2011.
40. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl.* 2013;56(5/6):668-77.
41. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine.* 1998;15(7):539-53.
42. Chen E, Looman M, Laouri M, Gallagher M, Van Nuys K, Lakdawalla D, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(7):1587-97.
43. Ding J, Wong TY. Current Epidemiology of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):346-54.
44. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):552-63.
45. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BEK, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(3):446-55.
46. Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective. *Surv Ophthalmol.* 2012;57(4):347-70.
47. Raymond NT, Varadhan L, Reynold DR, Bush K, Sankaranarayanan S, Bellary S, et al. Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study. *Diabetes Care.* 2009;32(3):410-5.
48. Sivaprasad S, Gupta B, Gulliford MC, Dодhia H, Mohamed M, Nagi D, et al. Ethnic variations in the prevalence of diabetic retinopathy in people with diabetes attending screening in the United Kingdom (DRIVE UK). *PLoS One.* 2012;7(3):e32182.
49. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy - IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol.* 1984;91(12):1464-74.

50. Bertelsen G, Peto T, Lindekleiv H, Schirmer H, Solbu MD, Toft I, et al. Tromsø eye study: prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(8):8716-721.
51. Blum M, Kloos C, Müller N, Mandecka A, Berner R, Bertram B, et al. Prävalenz der diabetischen Retinopathie - Studie bei Versicherten der Deutschen Betriebskrankenkasse 2002-2004. *Ophthalmologe.* 2007;104(6):499-504.
52. Heintz E, Wiréhn A-B, Bourghardt Peebo B, Rosenqvist U, Levin L-A. Prevalence and healthcare costs of diabetic retinopathy: a population-based register study in Sweden. *Diabetologica.* 2010;53(10):2147-54.
53. Hove MN, Kristensen JK, Lauritzen T, Bek T. The prevalence of retinopathy in an unselected population of type 2 diabetes patients from Aarhus County, Denmark. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82(4):443-8.
54. Keenan TD, Johnston RL, Donachie PH, Sparrow JM, Stratton IM, Scanlon P. United Kingdom National Ophthalmology Database Study: Diabetic Retinopathy; Report 1: prevalence of centre-involving diabetic macular oedema and other grades of maculopathy and retinopathy in hospital eye services. *Eye (Lond).* 2013;27(12):1397-404.
55. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(3):345-9.
56. Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, Juan FB, Isabel MM. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010;17(4):251-65.
57. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M. Prevalence, Demographics, and Treatment Characteristics of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema in a Representative Canadian Cohort. *J Ophthalmol.* 2012;2012:159167.
58. Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, Martínez-Salcedo I, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M, et al. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 und 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of patients. *J Diabetes Complications.* 2009;23(4):229-38.
59. Santos-Bueso E, Fernández-Pérez C, Macarro A, Fernández-Vigo J. Prevalence of diabetic retinopathy in the city of Badajoz 2002 (Extremadura project to prevent blindness). *Arch Soc Esp Oftamol.* 2007;82(3):153-8.
60. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, de Courten MP, Balkau B, McCarty DJ, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1731-37.
61. Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JR. Prevalence of diabetic eye disease in patients entering a systematic primary care-based eye screening programme. *Diabet Med.* 2002;19(12):1014-21.
62. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA.* 2010;304(6):649-56.
63. Jones CD, Greenwood RH, Misra A, Bachmann MO. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *Diabetes Care.* 2012;35(3):592-6.

64. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497-503.
65. McCarty DJ, Fu CL, Harper CA, Taylor HR, McCarty CA. Five-year incidence of diabetic retinopathy in the Melbourne Visual Impairment Project. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003;31(5):397-402.
66. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Soler-Lluis N, Mendez-Marin I, et al. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(1):126-32.
67. Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med*. 2003;20(9):758-65.
68. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet*. 2003;361(9353):195-200.
69. Gardner TW, Larsen M, Girach A, Zhi X. Diabetic macular oedema and visual loss: relationship to location, severity and duration. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(7):709-13.
70. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
71. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2012; Available from: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf).
72. PubMed. Trefferliste der Literaturrecherche vom 25.03.2014. 2014; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>.
73. Burgess PI, MacCormick IJ, Harding SP, Bastawrous A, Beare NA, Garner P. Epidemiology of diabetic retinopathy and maculopathy in Africa: a systematic review. *Diabet Med*. 2013;30(4):399-412.
74. Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French population. *Diabetes Metab*. 2009;35(6):431-8.
75. Durkin SR, Casson R, Newland HS, Selva D. Prevalence of trachoma and diabetes-related eye disease among a cohort of adult Aboriginal patients screened over the period 1999-2004 in remote South Australia. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34(4):329-34.
76. Esteves JF, Kramer CK, Azevedo MJ, Stolz AP, Roggia MF, Larangeira A, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(3):268-73.
77. Grauslund J, Green A, Sjølie AK. Prevalence and 25 year incidence of proliferative retinopathy among Danish type 1 diabetic patients. *Diabetologica*. 2009;52(9):1829-35.

78. Hörle S, Grüner F, Kroll P. Epidemiology of diabetes-induced blindness - a review. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2002;219(11):777-84.
79. Jammal H, Khader Y, Alkhatib S, Abujbara M, Alomari M, Ajlouni K. Diabetic retinopathy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Jordan: prevalence and associated factors. *J Diabetes.* 2013;5(2):172-9.
80. Javadi MA, Katibeh M, Rafati N, Dehghan MH, Zayeri F, Yaseri M, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Tehran province: a population-based study. *BMC Ophthalmol.* 2009;9(12).
81. Jochmann C, Hammes HP. Epidemiology, pathogenesis and therapy of diabetic retinopathy and maculopathy. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich.* 2002;96(3):167-74.
82. Klein R, Klein BE, Moss SE. How many steps of progression of diabetic retinopathy are meaningful? The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(4):547-53.
83. Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, Peto T, Höhn R, Elflein H, et al. Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: The Gutenberg Health Study. *J Diabetes Complications.* 2014;Epub ahead of print.
84. Papali'i-Curtin AT, Dalziel DM. Prevalence of diabetic retinopathy and maculopathy in Northland, New Zealand: 2011-2012. *N Z Med J.* 2013;126(1383):20-8.
85. Pugliese G, Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Zerbini G, Vedovato M, et al. High prevalence of advanced retinopathy in patients with type 2 diabetes from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(2):329-37.
86. Ramavat PR, Ramavat MR, Ghugare BW, Vaishnav RG, Joshi MU. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Western Indian Type 2 Diabetic Population: A Hospital - based Cross - Sectional Study. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(7):1387-90.
87. Romero-Aroca P, Fernández-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M. Diabetic retinopathy epidemiology in type II diabetic patients. Effect of the changes in the diagnostic criteria and stricter control of the diabetes between 1993 and 2005 on the incidence of diabetic retinopathy. *Arch Soc Esp Oftamol.* 2007;82(4):209-18.
88. Roy MS, R. K, O'Colmain BJ, Klein BE, Moss SE, Kempen JH. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):546-51.
89. Salti HI, Nasrallah MP, Taleb NM, Merheb M, Haddad S, El-Annan J, et al. Prevalence and determinants of retinopathy in a cohort of Lebanese type II diabetic patients. *Can J Ophthalmol.* 2009;44(3):308-13.
90. Zheng Y, Lamoureux EL, Lavanya R, Wu R, Ikram MK, Wang JJ, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia: the Singapore Indian eye study. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2119-24.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	kontinuierlich/verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 0-6	1
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	kontinuierlich/verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: 0-12	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Bezeichnung der Population/Patientengruppe

Die hier relevante Population/Patientengruppe für Eylea® bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie bilden alle Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ.

#### *Aflibercept (Eylea®)*

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

#### *Ranibizumab (Lucentis®)*

Die Fachinformation von Lucentis® definiert das Anwendungsgebiet in der hier relevanten Indikation wörtlich wie folgt: „Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems“ (2).

### Behandlungsmodus

#### *Aflibercept (Eylea®)*

Der Behandlungsmodus von Eylea® richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation, die folgendermaßen lauten: „Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 50 Mikroliter. Die Behandlung mit Eylea wird mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Verlaufskontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Das Kontrollintervall sollte durch den

behandelnden Arzt festgesetzt werden. Wenn der funktionelle und morphologische Befund darauf hinweisen, dass der Patient nicht von einer weiteren Behandlung profitiert, sollte die Behandlung mit Eylea beendet werden.“ (1).

Der beschriebene Turnus stellt damit zugleich einen kontinuierlichen und verlaufsabhängigen Behandlungsmodus dar, da die Behandlung zunächst im zweimonatlichen Rhythmus vorgesehen ist, die Injektionsintervalle aber dann abhängig vom Krankheitsverlauf beliebig verlängert werden können, um den individuellen Krankheitsverlauf zu berücksichtigen.

### ***Ranibizumab (Lucentis®)***

Der Behandlungsmodus von Lucentis® richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation, die folgendermaßen lauten: „Die empfohlene Dosis für Lucentis beträgt 0,5mg, verabreicht monatlich als intravitreale Einzelinjektion. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05ml. Die Behandlung erfolgt monatlich und wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Stellt sich über den Verlauf der ersten 3 Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe ein, ist eine Weiterbehandlung nicht zu empfehlen. Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge eines DMÖ [...] festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.“ (2)

Der beschriebene Turnus stellt damit ebenfalls einen sowohl kontinuierlichen als auch verlaufsabhängigen Behandlungsmodus dar. Hier wird für die ersten drei Monate ein monatliches Injektionsintervall beschrieben, das im weiteren Verlauf nur bei stabilem Visus unterbrochen werden soll. Kommt es zum Visusabfall, so sollen erneut Injektionen im monatlichen Abstand vorgenommen werden bis sich der Visus abermals stabilisiert hat.

### ***Anmerkung***

Die Einordnung beider Schemata als kontinuierlich und verlaufsabhängig soll nicht bedeuten, dass der Behandlungsmodus beider Therapien identisch ist. Während bei Eylea® eine Verlängerung des injektionsfreien Intervalls ohne Visusverlust angestrebt wird, sehen die Angaben in der Fachinformation von Lucentis® erneute Injektionen erst bei bereits eingetretenem Visusverlust vor. Ein weiterer Unterschied zu Lucentis® besteht darin, dass bei Eylea® die Fortführung der Therapie vom morphologischen und funktionellen Befund abhängig ist, wohingegen bei Lucentis® als einziger funktioneller Parameter der Visusverlust relevant ist.

### **Anzahl der Behandlungen pro Jahr**

#### ***Aflibercept (Eylea®)***

*Erstes Jahr:* Bei einer Behandlung mit Eylea® gemäß Fachinformation kommt es im ersten Behandlungsjahr zu insgesamt acht Injektionen. Diese ergeben sich durch die vorgesehene



Initialphase, in der fünf Injektionen im monatlichen Abstand verabreicht werden sollen, und anschließend Injektionen im zweimonatlichen Abstand.

*Folgejahre:* Die Anzahl von Behandlungen mit Eylea® in den Folgejahren ist individuell, weswegen eine Spanne gebildet werden muss. Da das Injektionsintervall nun beliebig verlängert werden kann, kommt es zu einer theoretischen Untergrenze von keiner Injektion sowie einer Obergrenze von sechs Injektionen pro Jahr – für den Fall, dass weiterhin im zweimonatlichen Abstand injiziert wird.

### **Ranibizumab (Lucentis®)**

*Erstes Jahr:* Die Anzahl von Behandlungen mit Lucentis kann wegen der Individualität der Behandlung nur mit einer Spanne angegeben werden. Im ersten Jahr kommt es aufgrund der vorgesehenen Initialphase zu mindestens drei Injektionen. Sollte der Visus im Anschluss stabil bleiben, sind keine weiteren Injektionen erforderlich, wodurch die theoretische Untergrenze bei drei Injektionen im ersten Jahr liegt. Die Obergrenze bilden zwölf Injektionen pro Jahr, da das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen einen Monat nicht unterschreiten soll und bei instabilem Visus weiterhin monatlich injiziert werden soll.

*Folgejahre:* Für die Folgejahre ergibt sich aufgrund der Individualität der Behandlung mit Lucentis® ebenfalls eine Spanne hinsichtlich der Anzahl von Injektionen. Die theoretische Untergrenze von keiner Injektion kommt zustande, da die Möglichkeit besteht, die Injektionen auszusetzen bis es zu einer Verschlechterung der Sehfähigkeit kommt. Die Obergrenze bilden hier wie im ersten Jahr zwölf Injektionen pro Jahr, da das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen einen Monat nicht unterschreiten soll.

### **Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)**

Ebenso wie im Nutzendossier zu Aflibercept (Eylea®) in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses“, welches BAYER bereits eingereicht hat (3), werden im vorliegenden Dossier unter dem Terminus „Behandlung“ lediglich jene Arztbesuche verstanden, bei denen der Patient eine Injektion erhält. Arztbesuche, bei denen nur der funktionelle bzw. morphologische Befund ermittelt wird, um einen eventuellen Injektionsbedarf festzustellen, müssten streng genommen aber gemäß § 27 Abs.1 S.1 SGB V auch zur Behandlung gezählt werden. Auch die Tage, an denen postoperative Kontrollen stattfinden, zählen formal zur Behandlung, weswegen die Behandlungsdauer je Behandlung in dem Falle auch mehr als einen Tag beträgt. Dies ist aber sowohl bei der Therapie mit Aflibercept (Eylea®) und Ranibizumab (Lucentis®) der Fall, sodass keine Unterschiede zu zwischen den beiden Therapien in der Behandlungsdauer quantifizierbar sind. Da der G-BA in seinen bisherigen Beschlüssen zu Aflibercept (Eylea®) ebenfalls nur je einen Tag als Behandlungsdauer veranschlagt hat (4, 5), wird hier analog dazu als Behandlungsdauer je Behandlung nur ein Tag angegeben.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch*

*bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	kontinuierlich/ verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 0-6
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	kontinuierlich/ verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: 0-12
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Anmerkung von Bayer: Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Aflibercept (Eylea®) – Durchstechflasche bzw. Fertigspritze	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 0-6	1 DE (100µl, entspricht 4mg)	1DDD=0,018 DE Erstes Jahr: 444 DDD Folgejahre: 0-333 DDD
Ranibizumab (Lucentis®) – Durchstechflasche bzw. Fertigspritze	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: 0-12	1 DE (230µl, entspricht 2,3mg bzw. 165µl, entspricht 1,65mg)	1DDD=0,036 DE Erstes Jahr: 83-333 DDD Folgejahre: 0-333 DDD

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

In der aktuellen amtlichen deutschen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014 sind für Aflibercept und Ranibizumab unter dem ATC-Code S01L: „Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen“ jeweils DDD festgelegt worden (6).

#### **Jahresdurchschnittsverbrauch mit Aflibercept (Eylea®)**

ATC-Code: S01LA05

DDD-Info: 0,018 DE P

*Erstes Jahr:* Da 1 DDD=0,018 DE P beträgt, ergibt sich bei 8 Behandlungstagen pro Jahr und einem Verbrauch von 1 DE pro Behandlung ein Verbrauch von 444 DDD pro Jahr.

Rechnung:  $444 \text{ DDD} = 8 \text{ DE} / 0,018 \text{ DE P}$

*Folgejahre:* Da 1 DDD=0,018 DE P beträgt, ergibt sich bei max. 6 Behandlungstagen pro Jahr und einem Verbrauch von 1 DE pro Behandlung ein Verbrauch von max. 333 DDD pro Jahr.

Rechnung:  $\text{max. } 333 \text{ DDD} = 6 \text{ DE} / 0,018 \text{ DE P}$

**Jahresdurchschnittsverbrauch mit Ranibizumab (Lucentis®)**

ATC-Code: S01LA04

DDD-Info: 0,036 DE P

*Erstes Jahr:* Da 1 DDD=0,036 DE P beträgt, ergibt sich bei 3-12 Behandlungstagen pro Jahr und einem Verbrauch von 1 DE pro Behandlung ein Verbrauch zwischen 83 und 333 DDD pro Jahr.

Rechnung: min. 83 DDD=3 DE/0,036 DE P  
max. 333 DDD=12 DE/0,036 DE P

*Folgejahre:* Da 1 DDD=0,036 DE P beträgt, ergibt sich bei max. 12 Behandlungstagen pro Jahr und einem Verbrauch von 1 DE pro Behandlung ein Verbrauch zwischen 83 und 333 DDD pro Jahr.

Rechnung: max. 333 DDD=12 DE/0,036 DE P

**Anmerkung**

Es handelt sich bei den DDD-Angaben um theoretische Rechenkonstrukte, die auf Basis von Studien in der Indikation feuchte AMD jeweils für Aflibercept und Ranibizumab berechnet wurden, weswegen deren Aussagekraft in der hier relevanten Indikation sehr beschränkt ist.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Aflibercept (Eylea®)	Eylea® 40mg/ml Injektionslösung Durchstechflasche AVP: 1.101,77 €	1.039,58 €
	Eylea® 40mg/ml Injektionslösung Fertigspritze Noch nicht im Handel verfügbar	Noch nicht im Handel verfügbar
Ranibizumab (Lucentis®)	Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung 2,3mg Durchstechflasche AVP: 1.262,96 €	1.191,84 €
	Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung 1,65mg Fertigspritze AVP: 1.262,96 €	1.191,84 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Kosten für Aflibercept

#### *Eylea® 40mg/ml Injektionslösung Durchstechflasche*

AVP: 1.101,77 €

Pflichtrabatt der Apotheke: 1,80 €

Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 60,39 €

#### *Eylea® 40mg/ml Injektionslösung Fertigspritze*

Die Fertigspritze ist noch nicht im Handel verfügbar.

### Kosten für Ranibizumab

#### *Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung 2,3mg Durchstechflasche*

AVP: 1.262,96 €

Pflichtrabatt der Apotheke: 1,80 €

Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 69,32 €

#### *Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung 1,65mg Fertigspritze*

AVP: 1.262,96 €

Pflichtrabatt der Apotheke: 1,80 €

Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 69,32 €

Die Kostenangaben wurden zum Stichtag 15.08.2014 aus der Lauer-Taxe entnommen. Im weiteren Verlauf des Dossiers wird nicht zwischen den Kosten für eine Durchstechflasche und eine Fertigspritze unterschieden, da diese identisch sind.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	Visuskontrollen/ Verlaufsuntersuchungen	1x je Behandlung bzw. nicht quantifizierbar	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 0-12
		intravitreale Medikamenteneingabe	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 0-6
		postoperative Kontrollen	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 0-6
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	Visuskontrollen	1x je Behandlung bzw. monatlich	Erstes Jahr: 12 Folgejahre: 12
		intravitreale Medikamenteneingabe	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: 0-12
		postoperative Kontrollen	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: 0-12
Anmerkung von Bayer: Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Aflibercept (Eylea®)**

#### **Visuskontrollen/Verlaufsuntersuchungen:**

Unter Behandlung mit Eylea® muss der Visus des Patienten bzw. der Verlauf des Visus kontrolliert werden. Im ersten Jahr der Behandlung erfolgt die Visuskontrolle jeweils im Rahmen des Injektionstermins. Eine Verlaufskontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig. Damit kommt es im ersten Jahr zu acht Visuskontrollen. Nach den ersten zwölf Monaten der Behandlung mit Eylea® kann das Behandlungsintervall laut Fachinformation basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Das Kontrollintervall sollte dann durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden (1). Bei einem theoretisch möglichen, sehr engen Kontrollintervall von einem Monat, käme es zu maximal zwölf Visuskontrollen/Verlaufsuntersuchungen pro Jahr. In die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen fallen neben Visuskontrollen auch morphologische Untersuchungen, z. B. die optische Kohärenztomografie (OCT).

***Intravitreale Medikamenteneingabe:***

Eylea® muss intravitreal injiziert werden. Die Kosten für die Prozedur der intravitrealen Medikamenteneingabe fallen entsprechend bei jeder Injektion von Eylea® an, sodass die Anzahl dieser zusätzlich notwendigen Kosten der Anzahl der Behandlungen (siehe Tabelle 3-16) entspricht. Die Kosten für die intravitreale Medikamenteneingabe entstehen demnach acht Mal im ersten Jahr bzw. bis zu sechs Mal in den Folgejahren.

***Postoperative Kontrollen:***

In der Fachinformation zu Eylea® heißt es, dass die Patienten unmittelbar nach der intravitrealen Injektion auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden sollten, um eventuell auftretende, durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen, wie z. B. eine Infektion, frühzeitig behandeln zu können. Das bedeutet, dass es im Anschluss an die intravitreale Injektion immer zu Nachuntersuchungen kommt. Je nach Anzahl der Injektionen ergibt sich, dass im ersten Jahr acht und in den Folgejahren bis zu sechs postoperative Kontrollen erforderlich sind. Die Anzahl postoperativer Kontrollen entspricht damit auch der Anzahl intravitrealer Medikamenteneingaben.

**Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Ranibizumab (Lucentis®)*****Visuskontrollen:***

Für die Anwendung von Lucentis® sind entsprechend der Fachinformation durchgängig monatliche Visuskontrollen erforderlich, auch in den Zeiträumen, in denen keine Injektionen erfolgen. Dadurch ergibt sich eine Anzahl von einer Visuskontrolle je Monat und dadurch zwölf Visuskontrollen sowohl im ersten Behandlungsjahr als auch in den Folgejahren.

***Intravitreale Medikamenteneingabe:***

Auch Lucentis® muss intravitreal injiziert werden. Da die Behandlungskosten der intravitrealen Medikamenteneingabe immer bei Gabe von Lucentis® anfallen, ist dies drei bis zwölf Mal im ersten Jahr bzw. bis zu zwölf Mal in den Folgejahren der Fall.

***Postoperative Kontrollen:***

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*



Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Visuskontrollen/ Verlaufsuntersuchungen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten (14,90 € pro Quartal)/ nicht quantifizierbar
Intravitreale Medikamenteneingabe	ca. 164,- € (GOP 31371/31372)
Postoperative Kontrollen	ca. 10,- € (GOP 06334/06335)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Visuskontrollen/ Verlaufsuntersuchungen**

Kontrollen des Visus sind gemäß der genannten G-BA-Beschlüsse in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten (7, 8). Die Grundpauschale beträgt 14,90 Euro pro Quartal und wird nur dann fällig, wenn der Patient den Arzt aufsucht. Bei einer Therapie mit Lucentis<sup>®</sup> besucht der Patient aufgrund der Notwendigkeit der monatlichen Kontrolluntersuchungen den Arzt in jedem Quartal. Bei der Behandlung mit Eylea<sup>®</sup> kann es ab dem zweiten Behandlungsjahr hingegen vorkommen, dass der Patient ein oder mehrere Quartale den Arzt nicht aufsuchen muss. Laut G-BA-Beschluss zu Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>) in den Indikationen AMD und ZVV können die Kosten für die morphologischen Untersuchungen nicht quantifiziert werden, da diese Untersuchungen bislang nicht im EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) abgebildet sind (7, 8).

### **Intravitreale Medikamenteneingabe**

Die Behandlungskosten für intravitreale Medikamenteneingabe wurden vom G-BA bislang aufgrund einer fehlenden EBM-Ziffer als nicht quantifizierbar eingestuft (7, 8). Die Kassenärztliche Bundesvereinigung und der GKV-Spitzenverband haben sich in der Zwischenzeit aber darauf geeinigt, dass diese Leistung zum 01.10.2014 in den EBM-Katalog aufgenommen wird (GOP 31371/31372) (9, 10). Demnach beträgt die Vergütung rund 164,- Euro (1.618 Punkte) pro Eingriff am rechten oder linken Auge.

### **Postoperative Kontrollen**

Auch für die notwendigen postoperativen Kontrollen gab es zunächst keine EBM-Ziffer, weswegen die Kosten vom G-BA in seinen Beschlüssen bislang als nicht quantifizierbar eingestuft wurden (7, 8). Aber auch diese Leistung wird zum 01.10.2014 in den EBM-Katalog aufgenommen (GOP 06334/06335), die Vergütung beträgt dann rund 10,- Euro (100 Punkte) pro Auge (9, 10).

*Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro		
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>				
		Visuskontrollen/ Verlaufsunters.	nicht quantifizierbar/ in fachärztlicher Grundpauschale enthalten			
		intravitreale Medikamenteneingabe	1.312,- €	168.389.952,- € (min.)	173.652.384,- € (max.)	
		postoperative Kontrollen	80,- €	10.267.680,- € (min.)	10.588.560,- € (max.)	
		<b>In den Folgejahren:</b>				
		Visuskontrollen/ Verlaufsunters.	nicht quantifizierbar/ in fachärztlicher Grundpauschale enthalten			
		intravitreale Medikamenteneingabe	0,- € (min.)	0,- € (min.)	984,- € (max.)	130.239.288,- € (max.)
		postoperative Kontrollen	0,- € (min.)	0,- € (min.)	60,- € (max.)	7.941.420,- € (max.)
		Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>		
				Visuskontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten	
intravitreale Medikamenteneingabe	492,- € (min.)			63.146.232,- € (min.)	1.968,- € (max.)	260.478.576,- € (max.)
postoperative Kontrollen	30,- € (min.)			3.850.380,- € (min.)	120,- € (max.)	15.882.840,- € (max.)
<b>In den Folgejahren:</b>						
Visuskontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten					
intravitreale Medikamenteneingabe	0,- € (min.)			0,- € (min.)	1.968,- € (max.)	260.478.576,- € (max.)
postoperative Kontrollen	0,- € (min.)			0,- € (min.)	120,- € (max.)	15.882.840,- € (max.)
Anmerkung von BAYER: Bei den Angaben der zusätzlichen GKV-Kosten handelt es sich um Spannen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation der beiden Arzneimittel (Anzahl der Behandlungen pro Jahr) sowie aus den Spannen zur GKV-Patientenpopulation ergeben. Zur Ermittlung der Minimalkosten wurde die Mindestanzahl an Behandlungen mit der Untergrenze der Patientenzahlen multipliziert. Zur Ermittlung der Maximalkosten wurde die Höchstanzahl an Behandlungen mit der Obergrenze der Patientenzahlen multipliziert. Die Ober- und Untergrenzen (min. und max.) für die Jahrestherapiekosten stellen nur theoretische Konstrukte dar.						

**3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Reine Arzneimittelkosten</b>			
Aflibercept (Eylea <sup>®</sup> )	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
		8.316,64 €	1.067.407.477,44 € (min.)
			1.100.765.520,48 € (max.)
		<b>In den Folgejahren:</b>	
		0 € (min.)	0 € (min.)
		6.237,48 € (max.)	825.574.140,36 € (max.)
Ranibizumab (Lucentis <sup>®</sup> )	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
		3.575,52 € (min.)	458.903.689,92 € (min.)
		14.302,08 € (max.)	1.892.980.402,56 € (max.)
		<b>In den Folgejahren:</b>	
		0 € (min.)	0 € (min.)
		14.302,08 € (max.)	1.892.980.402,56 € (max.)
<b>Arzneimittelkosten + zusätzliche GKV-Kosten</b>			
Aflibercept (Eylea <sup>®</sup> )	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
		9.708,64 €	1.246.065.109,44 € (min.)
			1.285.006.464,48 € (max.)
		<b>In den Folgejahren:</b>	
		0 € (min.)	0 € (min.)
		7.281,48 € (max.)	963.754.848,36 € (max.)
Ranibizumab (Lucentis <sup>®</sup> )	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
		4.097,52 € (min.)	525.900.301,92 € (min.)
		16.390,08 € (max.)	2.169.341.818,56 € (max.)
		<b>In den Folgejahren:</b>	
		0 € (min.)	0 € (min.)
		16.390,08 € (mx.)	2.169.341.818,56 € (max.)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
Anmerkung von BAYER: Bei den Angaben der Arzneimittel- und zusätzlichen Kosten handelt es sich um Spannen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation der beiden Arzneimittel (Anzahl der Behandlungen pro Jahr) sowie aus den Spannen zur GKV-Patientenpopulation ergeben. Zur Ermittlung der Minimalkosten wurde die Mindestanzahl an Behandlungen mit der Untergrenze der Patientenzahlen multipliziert. Zur Ermittlung der Maximalkosten wurde die Höchstanzahl an Behandlungen mit der Obergrenze der Patientenzahlen multipliziert. Die Ober- und Untergrenzen (min. und max.) für die Jahrestherapiekosten stellen nur theoretische Konstrukte dar.			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Aufgrund der Tatsache, dass Ranibizumab (Lucentis®) vor Zulassung von Aflibercept (Eylea®) in diesem Indikationsgebiet die beste Therapieoption dargestellt hat, ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patienten, die an einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ erkrankt sind, bislang mit Ranibizumab (Lucentis®) behandelt wurden. Da nun mit Aflibercept (Eylea®) ein neues hochwirksames Arzneimittel zur Verfügung steht, ist anzunehmen, dass Aflibercept (Eylea®) Versorgungsanteile von Ranibizumab (Lucentis®) übernehmen wird. Von einer Marktausweitung ist – abgesehen von der langsam zunehmenden Anzahl erkrankter Patienten – nicht auszugehen.

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausführlich dargestellt, wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf ca. 130.000 geschätzt. Es gibt keine validen Daten darüber, welcher Anteil der erkrankten Patienten tatsächlich behandelt wird.

Die Behandlung mit Aflibercept (Eylea®) und Ranibizumab (Lucentis®) erfolgt ausschließlich durch Ophthalmochirurgen (operierende Augenärzte) und fast ausschließlich ambulant. Da die Injektion von VEGF-Inhibitoren bislang nicht über den EBM abrechenbar ist (Änderung zum 01.10.2014) und die Versorgung im Wesentlichen über Selektivverträge geregelt wird, liegen die üblicherweise zitierfähigen Verordnungsdaten unabhängiger Anbieter nicht vor. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab (Lucentis®) zudem im Rahmen mehrerer Indikationen und mit einem patientenindividuellen Injektionsschema eingesetzt wird, lassen sich auch über die Arzneimittel-Umsätze keine validen Rückschlüsse auf die behandelte Population im hier relevanten Anwendungsgebiet ziehen.

Das Profil an (nicht injektionsbezogenen) Kontraindikationen kann nach der Fach- und Gebrauchsinformation und den ihr zugrunde liegenden Zulassungsstudien als identisch für Aflibercept (Eylea®) und Ranibizumab (Lucentis®) angesehen werden. Kontraindikationen umfassen – neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels – bestehende oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektionen bzw. schwere intraokuläre Entzündungen (1, 2). Zu Raten von Therapieabbrüchen sowie Präferenzen von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ liegen gegenwärtig keine Daten vor.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da Aflibercept (Eylea®) pro Injektion günstiger ist als Ranibizumab (Lucentis®), gleichzeitig aber keine höhere Injektionsfrequenz zu erwarten ist, ist von einer Reduzierung der Jahrestherapiekosten pro Patient auszugehen. Damit kommt es zu einer umso höheren Entlastung der GKV, je mehr Patienten mit Aflibercept (Eylea®) statt mit Ranibizumab (Lucentis®) behandelt werden. Aufgrund der nicht bekannten Anzahl von derzeit behandelten Patienten und der Individualität des Injektionsschemas ist die absolute Höhe der Kostendifferenz aber weder für die Gesamtpopulation noch für den einzelnen Patienten exakt quantifizierbar.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen aus diesem Abschnitt stammen primär aus den Angaben der Fach- und Gebrauchsinformationen der Arzneimittel Eylea® (Aflibercept) und Lucentis® (Ranibizumab). Darüber hinaus wurden Arzneimittelpreise und Rabatte in der Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-Lauer-Taxe/WEBAPO-Lauer-Taxe-demo.aspx>) sowie DDD-Angaben auf den Internetseiten des DIMDI (<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/>) recherchiert. Informationen zu Änderungen im EBM-Katalog stammen von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und vom Bewertungsausschuss. Zudem wurden Angaben aus den G-BA-Beschlüssen zu Aflibercept in den Indikationen AMD und ZVV bzw. den dazugehörigen „Tragenden Gründen“ genutzt.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation: Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 08/2014. 2014.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation: Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 01/2014. 2014.
3. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Aflibercept (Eylea®) Modul 3 B: Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV), Stand: 20.09.2013. 2013.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept, vom 6. Juni 2013. 2013.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept (neues Anwendungsgebiet), vom 20. März 2014. 2014.
6. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. 2014.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept, vom 6. Juni 2013. 2013.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept, vom 20. März 2014. 2014.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Intravitreale Medikamenteneingabe bei Augenerkrankungen ab Oktober im EBM. 2014 [27.06.2014]; Available from: [http://www.kbv.de/html/1150\\_10082.php](http://www.kbv.de/html/1150_10082.php).
10. Bewertungsausschuss. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 328. Sitzung am 25. Juni 2014 zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung zum 1. Oktober 2014. 2014.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben stammen aus der Fach- und Gebrauchsinformation zu Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>) (1) bzw. dem European Public Assessment Report (EPAR) Annex I und IIIB zu Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>) (2):

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Bevor mit der Anwendung von Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>) begonnen wird, muss bei den Patienten eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) mit geeigneten Verfahren diagnostiziert worden sein.

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltenden Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids (z. B. Povidon-Iod, das auf die periokulare Haut, das Augenlid und die Augenoberfläche aufgetragen wird) gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrer (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.

#### **Infrastruktur**

Nicht zutreffend.

#### **Behandlungsdauer**

Die Behandlung mit Eylea<sup>®</sup> wird mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist nicht notwendig.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea<sup>®</sup> kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden.



Wenn der funktionelle und morphologische Befund darauf hinweisen, dass der Patient nicht von einer weiteren Behandlung profitiert, sollte die Behandlung mit Eylea® beendet werden.

Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.

Im Falle eines Einriss der Retina sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist.

In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:

- bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von  $\geq 30$  Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
- bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung  $\geq 50$  % der gesamten Läsion ausmacht.

Die Behandlung sollte 28 Tage vor oder nach einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff ausgesetzt werden.

Eylea® sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

### **Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Eine angemessene Überwachung kann in einer Überprüfung der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Für den Bedarfsfall sollte steriles Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

Nach einer intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Augenrötung, Photophobie, verschwommenes Sehen).

Jede Fertigspritze oder Durchstechflasche sollte nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Die Fertigspritze oder Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept. Das entnehmbare Volumen der Spritze (90 Mikroliter) bzw. der Durchstechflasche (100 Mikroliter) darf nicht vollständig genutzt werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen.

Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze oder der Durchstechflasche könnte in einer Überdosierung resultieren. Um alle Luftbläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die runde Grundfläche der kuppelförmigen Kolbenspitze auf derselben Höhe ist wie die schwarze Dosierungslinie der Spritze (entsprechend 50 Mikroliter d.h. 2 mg Aflibercept).

Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verwerfen.

### **Notfallmaßnahmen**

Für den Bedarfsfall sollte steriles Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

### **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine kombinierte Anwendung einer photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin und Eylea® wurde nicht untersucht, daher liegt hierzu kein Sicherheitsprofil vor.

### **Spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und anderen Umgang**

Die Fertigspritze und die Durchstechflasche sind nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Die sterile, gebrauchsfertige Blisterverpackung sollte nicht außerhalb des sauberen Behandlungsraumes geöffnet werden.

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbungen oder jegliche Veränderungen der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen.

Vor der Anwendung kann die ungeöffnete Blisterpackung oder die Durchstechflasche bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterverpackung oder der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

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

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden*

*Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Vor der Ausbietung soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsstaat das finale Lehrmaterial mit den nationalen Behörden abgestimmt haben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass nach Diskussion mit und Zustimmung durch die nationale Behörde jedes Mitgliedsstaates, in dem Eylea<sup>®</sup> vermarktet wird, zum Zeitpunkt der Ausbietung der neuen Indikation DMÖ und danach in regelmäßigen Abständen allen ophthalmologischen Kliniken, in welchen Eylea<sup>®</sup> erwartungsgemäß eingesetzt wird, ein aktualisiertes Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt wird, das Folgendes enthält:

- Informationsmaterial für den Arzt,
- Video zur Durchführung intravitrealer Injektionen,
- Piktogramm zur Durchführung intravitrealer Injektionen,
- Informationspakete für Patienten.

Das Informationsmaterial für den Arzt soll folgendes enthalten:

- die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels,
- wer mit Eylea<sup>®</sup> behandelt werden sollte,
- Steriltechniken, einschließlich periokularer und okularer Desinfektion, um das Risiko einer Infektion zu minimieren,
- Anwendung von Antibiotika,
- Anwendung von Povidon-Iod oder Vergleichbarem,
- Techniken der intravitrealen Injektion,
- die Notwendigkeit überschüssiges Volumen der Fertigspritze zu verwerfen, um eine Überdosierung zu vermeiden,
- Patientenüberwachung nach intravitrealer Injektion,
- wichtige Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit einer intravitrealen Injektion in Zusammenhang stehen einschließlich Endophthalmitis, erhöhtem Augeninnendruck, Einriss des retinalen Pigmentepithels und Katarakt,
- Behandlung von Nebenwirkungen, die mit der intravitrealen Injektion im Zusammenhang stehen,
- weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und Schwangere sollten Eylea<sup>®</sup> nicht anwenden.

Das Patienten-Informationspaket soll sowohl in Form einer Patienteninformationsbroschüre als auch einer Audio-CD bereitgestellt werden und die folgende Schlüsselemente enthalten:

- Packungsbeilage,
- wer mit Eylea<sup>®</sup> behandelt werden sollte,
- wie man sich auf die Behandlung mit Eylea<sup>®</sup> vorbereitet,

- wichtige Anzeichen und Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen einschließlich Endophthalmitis, erhöhtem Augeninnendruck, Einriss des retinalen Pigmentepithels und Katarakt,
- wann der Arzt umgehend kontaktiert werden muss,
- weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und Schwangere sollten Eylea® nicht anwenden.

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

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

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es wurde ein Annex IV zum EPAR erstellt. Dieser trägt die Überschrift „Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen“ und enthält die folgende Information (2):

#### ***Wissenschaftliche Schlussfolgerungen***

Das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ist unter Berücksichtigung des *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC)-Beurteilungsberichts der *Periodic Safety Update Reports* (PSURs) für Eylea® zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Nachdem Meldungen für „Erblindung“ und „verminderte Sehschärfe“ im August 2013 erfolgt sind, wurde eine kumulative Prüfung durch den Zulassungsinhaber eingereicht. Die Auswertung dieser Meldungen bestätigte einen kausalen Zusammenhang mit Eylea® zur intravitrealen Injektion. Daher hat das PRAC die Aufnahme von „Erblindung“ und „verminderter Sehschärfe“ in Abschnitt 4.8 der Fachinformation empfohlen.

Das CHMP bestätigt die wissenschaftliche Schlussfolgerung des PRAC.

#### ***Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen***

Das CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Eylea® der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das den Wirkstoff Aflibercept enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Das CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.

Die geforderten Informationen zu „Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind“ stammen jedoch aus dem Risk-Management-Plan.

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

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

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Die folgenden Information stammen aus dem Risk-Management-Plan zu Eylea® (3):

Neben den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in Fach- und Gebrauchsinformation) wird für die bedeutenden, identifizierten Risiken, d. h. Endophthalmitis, intraokulare Entzündung, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks, Einrisse des retinalen Pigmentepithels, Netzhaut einriss, Netzhautablösung, Katarakt (insbesondere traumatischen Ursprungs) und für die bedeutenden, potenziellen Risiken d. h. Medikationsfehler, Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs und Embryo-Feto-Toxizität als zusätzliche Maßnahme ein Schulungsprogramm für notwendig erachtet und durchgeführt.

Eine detaillierte Aufstellung des Schulungsmaterials ist in Teil 7, Anlage 10 des EU Risk-Management-Plans zusammengestellt.

Das Schulungsprogramm hat die Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber den erwähnten Risiken zu erhöhen und besteht aus Informationspaketen für den Arzt und den Patienten, die den behandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt werden.

Das Informationspaket für den Arzt enthält eine Ausfertigung der Fachinformation, ein Video, das die Prozedur der intravitrealen Injektion und sich anschließende Maßnahmen darstellt, und eine Broschüre mit detaillierter Produktinformation, Dosierungsempfehlungen, Kontraindikationen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Angaben zur Vorbereitung der Injektion, einer Darstellung des Injektionsvorganges, Angaben zum Vorgehen nach der Injektion, Angaben zu Nebenwirkungen und deren Behandlung und Angaben zu Überdosierung.

Das Informationspaket für den Patienten besteht aus einer Ausfertigung der Gebrauchsinformation, einer Broschüre für Patienten und einer Audio-CD. Die Broschüre enthält Informationen über Eylea<sup>®</sup>, die Art und Dauer der Anwendung, Angaben zum Vorgehen vor, während und nach der Injektion und Angaben zu Nebenwirkungen. Die Audio-CD gibt den Inhalt der Broschüre als Audioversion wieder.

Der Übersicht halber werden die Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans aufgeführt sind, in Tabelle 3-24 dargestellt:

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
Endophthalmitis	<p><u>Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen</u> Bestehende oder vermutete okulare oder periokulare Infektion. Bestehende schwere intraokulare Entzündung.</p> <p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u> Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 2.600 intravitrealen Injektionen mit Eylea<sup>®</sup> auf. Diese beinhalteten Katarakt, Netzhautablösung, Glaskörperabhebung, Endophthalmitis und erhöhten Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4.). Endophthalmitis als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: gelegentlich)</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Aflibercept, können zu einer Endophthalmitis führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Eylea<sup>®</sup> sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen, und diese müssen angemessen behandelt werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung</u> <i>Art der Anwendung:</i> Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltenden Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids (z. B. Povidon-Iod, das auf die periokulare Haut, das Augenlid und die Augenoberfläche aufgetragen wird) gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Lidsperrerr (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.</p> <p>Nach einer intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Augenrötung, Photophobie, verschwommenes Sehen).</p>	
Intraokulare Entzündung	<p><u>Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen</u></p> <p>Bestehende oder vermutete okulare oder periokulare Infektion. Bestehende schwere intraokulare Entzündung.</p> <p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Angegeben als seltene UAWs: Vitritis, Hypopyon.</p> <p>Angegeben als gelegentliche UAWs: Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, Schwebeteilchen in der Vorderkammer.</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Immunogenität:</i></p> <p>Da Eylea® ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität (s. Abschnitt 4.8). Patienten sollen dazu angehalten werden, alle Anzeichen oder Symptome einer intraokularen Entzündung, z. B. Schmerzen, Photophobie oder Rötung zu berichten, da diese klinische Anzeichen einer Überempfindlichkeit sein könnten.</p> <p><u>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p><i>Art der Anwendung:</i></p> <p>Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltenden Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids (z. B. Povidon-Iod, das auf die periokulare Haut, das Augenlid und die Augenoberfläche aufgetragen wird) gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrerr (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen
Vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 2.600 intravitrealen Injektionen mit Eylea® auf. Diese beinhalteten Katarakt, Netzhautablösung, Glaskörperabhebung, Endophthalmitis und erhöhten Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4.).</p> <p>Anstieg des Augeninnendrucks als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig).</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Anstieg des Augeninnendrucks:</i></p> <p>Anstiege des Augeninnendrucks wurden innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen, einschließlich derer mit Eylea®, beobachtet (s. Abschnitt 4.8).</p> <p>Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (es darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei <math>\geq 30</math> mmHg liegt). In allen Fällen müssen daher sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes überwacht und angemessen behandelt werden.</p>	
Einrisse des retinalen Pigmentepithels	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Einriss des retinalen Pigmentepithels als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig).</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Weitere Angaben:</i></p> <p>Wie bei anderen intravitrealen Anti-VEGF-Behandlungen einer AMD, eines ZVV und eines DMÖ gilt auch Folgendes:</p> <p>Zu den Risikofaktoren, die nach einer Anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Eylea®-Therapie ist Vorsicht bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen.</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen
Netzhautleinriss/ Netzhautablösung	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 2.600 intravitrealen Injektionen mit Eylea® auf. Diese beinhalteten Katarakt, Netzhautablösung, Glaskörperabhebung, Endophthalmitis und erhöhten Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4.).</p> <p>Netzhautleinriss und Netzhautablösung als UAWs angegeben (Häufigkeitskategorie: gelegentlich).</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Weitere Angaben:</i></p> <p>Wie bei anderen intravitrealen Anti-VEGF-Therapien einer AMD, eines ZVV und eines DMÖ gilt auch Folgendes:</p> <p>Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.</p> <p><u>Personengruppen mit begrenzten Daten</u></p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen



Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Personen mit einem aufgrund eines Typ I-Diabetes verursachten DMÖ oder bei Diabetikern mit einem HbA1c über 12 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie.</p> <p>Eylea® wurde nicht untersucht bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen oder bei Patienten, die gleichzeitig andere Augenerkrankungen wie eine Netzhautablösung oder ein Makulaloch hatten. Es gibt ebenfalls keine Erfahrungen bei der Behandlung mit Eylea® bei Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck. Der Arzt sollte das Fehlen dieser Informationen bei der Behandlung entsprechender Patienten berücksichtigen.</p>	
Katarakt (insbesondere traumatischen Ursprungs)	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 2.600 intravitrealen Injektionen mit Eylea® auf. Diese beinhalteten Katarakt, Netzhautablösung, Glaskörperabhebung, Endophthalmitis und erhöhten Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4.).</p> <p>Katarakt als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig).</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen
<b>Bedeutende potenzielle Risiken</b>		
Medikationsfehler	<p><u>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept. Das entnehmbare Volumen der Durchstechflasche (100 Mikroliter) darf nicht vollständig genutzt werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen.</p> <p>Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche könnte in einer Überdosierung resultieren. Um alle Luftbläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die runde Grundfläche der kuppelförmigen Kolbenspitze auf derselben Höhe ist wie die schwarze Dosierungslinie der Spritze (entsprechend 50 Mikroliter d.h. 2 mg Aflibercept).</p> <p><u>Abschnitt 4.9: Überdosierung</u></p> <p>In klinischen Studien wurden monatliche Dosen von bis zu 4 mg angewendet und in Einzelfällen kam es zu Überdosierungen mit 8 mg.</p> <p>Bei einer Überdosierung mit einem größeren Injektionsvolumen als üblich kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen. Daher sollte im Fall einer Überdosierung der Augeninnendruck überwacht werden und, falls dies vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet wird, sollten geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen
Anwendung außerhalb des	Bereitstellung einer Fachinformation, in der die korrekte und zugelassene Anwendung detailliert	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
bestimmungsgemäßen Gebrauchs	dargestellt wird.	Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber der richtigen Anwendung von Eylea® zu erhöhen
Embryo-Fetotoxizität	<p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Weitere Angaben:</i></p> <p>Eylea® sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus (siehe Abschnitt 4.6).</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).</p> <p><u>Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p><i>Frauen im gebärfähigen Alter:</i></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Eylea® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (s. Abschnitt 4.4).</p> <p><i>Schwangerschaft:</i></p> <p>Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eylea® bei Schwangeren vor.</p> <p>Tierexperimentelle Studien haben eine Embryo- und Fetotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Auch wenn die systemische Exposition nach einer okularen Anwendung sehr gering ist, sollte Eylea® während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber potenziellen Risiken und der Notwendigkeit einer Kontrazeption zu erhöhen
Überempfindlichkeit und Immunogenität	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Eylea® ein Potenzial für Immunreaktionen.</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Immunogenität:</i></p> <p>Da Eylea® ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität (s. Abschnitt 4.8). Patienten sollen dazu angehalten werden, alle Anzeichen oder Symptome einer intraokularen Entzündung, z. B. Schmerzen, Photophobie oder Rötung, zu berichten, da diese klinische Anzeichen einer Überempfindlichkeit sein könnten.</p>	keine
Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) einschließlich	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) sind Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der</p>	keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Nicht-Myokardinfarkt ATE und kardio- vaskulärer, ischämischer Ereignisse	<p>systemischen VEGF-Hemmung in Verbindung stehen. Es besteht ein theoretisches Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Hemmern.</p> <p>ATE (Definition entsprechend der Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)-Kriterien) schließen nicht-tödlichen Herzinfarkt, nicht-tödlichen Schlaganfall oder vaskulären Tod (einschließlich Tod durch ungeklärte Ursache) mit ein.</p> <p>Die Inzidenz von ATEs in den 96 Wochen dauernden Phase III-Studien bei feuchter AMD (VIEW1 und VIEW2) betrug bei allen Patientengruppen, die mit Eylea® behandelt wurden, 3,3 % (60 von 1.824) im Vergleich zu 3,2 % (19 von 595) bei Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Die Inzidenz von ATEs in den Phase III-Studien bei ZVV (GALILEO und COPERNICUS), die 76/100 Wochen dauerten, betrug 0,6 % (2 von 317) bei Patienten, die mit mindestens einer Eylea® Dosis behandelt wurden, im Vergleich zu 1,4 % (2 von 142) bei Patienten mit Scheininjektionen (s. Abschnitt 5.1).</p> <p>Die Inzidenz von ATEs in den 52 Wochen dauernden Phase III-Studien bei DMÖ (VISTA und VIVID) betrug in allen Patientengruppen, die mit Eylea® behandelt wurden, 3,3 % (19 von 578) im Vergleich zu 2,8 % (8 von 287) bei Patienten der Kontrollgruppe (Laser) (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Systemische Effekte:</i></p> <p>Systemische Nebenwirkungen inklusive nicht-okularer Hämorrhagien und ATEs wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern berichtet. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der VEGF-Hemmung stehen können. Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit ZVV oder DMÖ, die innerhalb der letzten sechs Monate einen Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten. Die Behandlung entsprechender Patienten sollte mit Umsicht erfolgen.</p>	
Venöse thromboembolische Ereignisse	keine	keine
Hypertension	keine	keine
Proteinurie	keine	keine
Nicht-okulare Blutung	keine	keine
Retinale Blutung	keine	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Anwendung von Eylea® bei Patienten mit unkontrolliertem Glaukom	<u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten.	keine
Gleichzeitige Anwendung verschiedener Anti-VEGF-Therapien und anderer Therapien gegen feuchte AMD, ZVV und DMÖ	keine	keine
Langzeit-Sicherheit über zwei Jahre hinaus	keine	keine
Übliche Dosierung in der Anwendung nach Markteinführung	keine	keine
Anmerkung: Die zitierten Abschnittnummern beziehen sich jeweils auf die Kennzeichnung in der Fachinformation.		

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Alle relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind bereits in Abschnitt 3.4.1 genannt.

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

#### **Für Abschnitt 3.4.1:**

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung aus der Fach- und Gebrauchsinformation wurden anhand des European Public Assessment Report (EPAR) Annex I und IIIB zu Aflibercept (Eylea®) in der aktuellsten Version ermittelt (2).

#### **Für Abschnitt 3.4.2:**

Die Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden dem European Public Assessment Report (EPAR) Annex II zu Aflibercept (Eylea®) in der aktuellsten Version entnommen (2).

#### **Für Abschnitt 3.4.3:**

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels stammen aus dem European Public Assessment Report (EPAR) Annex IV zu Aflibercept (Eylea®) in der aktuellsten Version (2).

#### **Für Abschnitt 3.4.4:**

Die Zusammenfassung der Informationen zum Risk-Management-Plan wurde anhand des EU Risk-Management-Plans in der aktuellsten Version erstellt (Version 17.0 vom 02.06.2014), der im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der Bayer Global Pharmacovigilance erstellt wurde (3).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation: Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 08/2014. 2014.
2. European Medicines Agency. Annexe I-IV zum European Public Assessment Report (EPAR) zu Aflibercept (Eylea®) 2014.
3. Bayer HealthCare AG. EU Risk Management Plan (RMP) Eylea® BAY86-5321 (Aflibercept), 6/2014, Version 17.0 (02-Jun-2014)2014.