

**Anlage VI Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung
nach § 137h SGB V**

Belegen Sie Ihre Angaben in diesem Abschnitt anhand von Quellen und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte als Anlagen zum Formular.

1. Allgemeine Informationen zum medizinischen Hintergrund

Fassen Sie hier die Informationen zum medizinischen Hintergrund der gegenständlichen Methode prägnant zusammen. Ersatzweise können die Angaben unter Nummer 1.1 bis 1.3 auch durch einen Verweis auf aussagekräftige Quellen, wie beispielsweise Übersichtsarbeiten oder Leitlinien erfolgen. Wie bei allen Quellen wären dann auch hier die entsprechenden Volltexte beizufügen.

1.1 Angaben zur Krankheit allgemein (insbesondere Angaben zu Ätiologie, Symptomatik, Spontanverlauf und Klassifikation[en])

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine komplexe, multifaktorielle, degenerative Erkrankung der Makula. Unbehandelt schreitet sie voran und kann über mehrere Vorstufen schlussendlich zum Verlust des zentralen Sehens führen (1). Für eine hochauflösende Sehschärfe, die es ermöglicht zu lesen und Details sowie Gesichter zu erkennen, ist vor allem die von der Erkrankung betroffene Makula verantwortlich. Sie enthält die dichteste Konzentration an Photorezeptoren innerhalb der Netzhaut und ist somit von zentraler Bedeutung. Die pathophysiologischen Abläufe, die bei der AMD eine Rolle spielen, gehen auf untergehende Photorezeptoren zurück (2–4).

Die AMD wird in die Stadien früh, intermediär und spät bzw. fortgeschritten eingeteilt. Alle Stadien nehmen mit dem Alter an Häufigkeit zu. Die AMD ist weltweit die Hauptursache für visuelle Einschränkungen und Erblindungen bei Menschen über 60 Jahren (4). Im frühen Stadium verläuft die AMD meistens asymptomatisch, wobei sie jedoch bereits zu diesem Zeitpunkt anhand multipler klinischer Anzeichen wie progredienter Ablagerungen (sog. Drusen) im Rahmen einer fachärztlichen Untersuchung morphologisch erkannt werden kann (1). Mit dem intermediären Stadium können bereits leichte visuelle Beschwerden einhergehen. Zusätzlich lässt sich das Voranschreiten der AMD auch klinisch über gebildete Drusen und Pigmentveränderungen feststellen. Für die meisten Menschen ist dieses Stadium allerdings noch klinisch asymptomatisch (4). Erst im späten bzw. fortgeschrittenen Stadium kommt es dann zum Verlust des zentralen Sehens bis hin zu schwerer, permanenter Sehbehinderung und Erblindung. Die späte AMD wird klinisch in die späte trockene AMD (nicht-exsudative oder atrophe Form) und die späte feuchte AMD (exsudative oder neovaskuläre Form, nAMD) eingeteilt. Ungefähr 15 % aller AMD-Patienten haben eine nAMD (2, 4–9).

Da die nAMD einen deutlich aggressiveren Charakter als die späte trockene AMD aufweist, lassen sich ca. 90% aller AMD bedingten Sehverluste auf die nAMD zurückführen (4, 5, 9). Ein Übergang von der späten trockenen AMD zur nAMD ist im weiteren Verlauf der Erkrankung möglich (4).

Neben der AMD existieren noch weitere Erkrankungen, die dem Spektrum der Retinopathien zuzuordnen sind und eine ähnliche Pathophysiologie aufweisen. Dazu gehören das diabetische Makulaödem und die diabetische Retinopathie. Im Verlauf beider Erkrankungen kommt es zum Verlust der Sehkraft bis hin zur Erblindung und bei beiden Entitäten spielt auch die Bildung neuer Gefäße bzw. die Schädigung der Netzhaut durch veränderte Gefäße eine wichtige Rolle (10). Zur Therapie dieser Retinopathien wurden in den letzten Jahren mehrere innovative Therapien zugelassen, die alle auf den Vascular Endothelial Growth Factor VEGF abzielen (11, 12). Aufgrund der guten Wirksamkeit dieser intravitreal zu applizierenden Therapien stellen diese gegenwärtig den Versorgungsstandard zur Therapie der nAMD für Patienten im deutschen Versorgungskontext dar (13). Eine zentrale Herausforderung zur Optimierung des Outcomes dieser hochwirksamen Therapien besteht in einer Verbesserung der Therapieadhärenz (14–17). Eine Reduktion der Behandlungslast kann sich positiv auf die Therapieadhärenz auswirken. Vor diesem Hintergrund wurde das Port Delivery System (PDS) entwickelt. Der vorliegende Beratungsantrag bezieht sich auf mittels PDS appliziertes Ranibizumab zur Therapie der nAMD. Zur Anwendung bei den

**Anlage VI Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung
nach § 137h SGB V**

weiteren Retinopathien werden ebenfalls klinische Studien durchgeführt, die zukünftig Indikationserweiterungen für das PDS + Ranibizumab nach sich ziehen können.
<p>1.2 Angabe der Prävalenz der Erkrankung pro 10.000 Personen der bundesdeutschen Bevölkerung</p>
<p>Epidemiologische Daten für die Prävalenz der nAMD sind nur wenige vorhanden. Nach Schätzungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) betrifft die AMD in Deutschland etwa 1.170/10.000 Personen. Da sich nur ein kleiner Teil aller AMD-Erkrankungen im späten Status manifestiert, kann die Prävalenz für nAMD auf ungefähr 50/10.000 Patienten geschätzt werden (5, 8, 9). Die absolute Prävalenz der nAMD bei Erwachsenen wird vom G-BA im Beschluss zur Nutzenbewertung von Brolucizumab aktuell (2024) auf ca. 85.200 – 681.400 Personen geschätzt (18). Verschiedene Studien kommen zu vergleichbaren Zahlen, sodass diese Schätzung der Prävalenz als ein guter Anhaltspunkt angesehen werden kann (19, 20). Zudem steigt die Prävalenz mit Zunahme des Alters an. Die angegebenen Zahlen beziehen sich auf den Durchschnitt über alle Altersgruppen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Prävalenz insbesondere in den höheren Altersgruppen über den angegebenen 50/10.000 Personen liegt. Für den Einsatz des PDS + Ranibizumab ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit nAMD bereits auf eine Therapie mit einem VEGF-Inhibitor angesprochen haben müssen. Zudem eignet sich das PDS besonders für Patienten, bei denen die maximale Länge der Therapieintervalle 8 Wochen oder kürzer war. In den klinischen Studien zu Faricimab bei nAMD waren dies ca. 20% der Patienten (21). Insgesamt lässt sich an den Zahlen erkennen, dass die Prävalenz nur mit einer großen Unsicherheit geschätzt werden kann. Eine genaue Angabe ist daher schwierig.</p>
<p>1.3 Benennung und Kurzbeschreibung der derzeit zur Therapie bzw. Diagnostik zur Verfügung stehenden Optionen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung</p> <p><i>Bitte beachten Sie, dass eine ausführliche Darstellung der etablierten therapeutischen oder diagnostischen Verfahren im Hinblick auf die konkret angefragte Methode unter Nummer 4.1a) erfolgt.</i></p>
<p>Gemäß der aktuellen Leitlinie stehen funktionelle sowie morphologische Untersuchungen im Zentrum der Diagnostik für nAMD (7). Hierbei bilden die Bestimmung des bestkorrigierten Visus (BCVA), die Prüfung auf Metamorphopsien, die stereoskopische Fundusuntersuchung, die optische Kohärenz-Tomografie (OCT) und die Fluoreszin-Angiographie die Grundbausteine. Die Diagnostik sollte bereits in frühen Stadien bzw. bestenfalls vor den ersten Symptomen, zum Beispiel im Rahmen einer Routineuntersuchung ab dem 50. Lebensjahr, starten, damit ein Voranschreiten der Erkrankung bereits zu diesem Zeitpunkt verlangsamt werden kann (7, 22). Je höher die Ausgangssehschärfe ist, desto besser ist das Ansprechen auf eine Therapie im Sinne eines Visuserhalts. Damit stellt eine hohe Ausgangssehschärfe einen positiven Prädiktor für den Erhalt des Sehens dar (23). Eine erstmalige Indikationsstellung sollte durch die Evaluation der Kombination aller genannten Untersuchungsmethoden erfolgen und nicht auf nur einem alleinigen Untersuchungsbefund beruhen. Die OCT ist für die Diagnostik jedoch zwingend erforderlich.</p> <p>Insbesondere die Bestimmung des BCVA-Wertes und die OCT sind bei der Darstellung von Krankheitsverlauf und -aktivität von großer Bedeutung. Die alleinige Bestimmung des BCVA-Wertes ist laut Leitlinie kein ausreichendes Kriterium, um über eine mögliche Wieder- und/oder Weiterbehandlung zu entscheiden. Die Netzhautmorphologie ist laut Leitlinie ein besseres Kriterium zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Diese kann mittels OCT bestimmt werden.</p> <p>Zur Behandlung der nAMD stehen zum heutigen Stand reine Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitoren (Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea®), Brolucizumab (Beovu®), Bevacizumab gamma (Lytenava®)) sowie Faricimab (Vabysmo®), das neben VEGF zusätzlich auch ANG-2 inhibiert, zur Verfügung (24–28). Der VEGF-Inhibitor Bevacizumab (Avastin®) wird Off-Label, insbesondere über die Verträge zur</p>

**Anlage VI Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung
nach § 137h SGB V**

intravitrealen operativen Medikamentenapplikation (IVOM), ebenfalls in dieser Indikation eingesetzt. Die genannten VEGF-Inhibitoren Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab und Bevacizumab weisen über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren eine vergleichbare Wirksamkeit auf (22). Die Applikation erfolgt in allen Fällen mittels einer intravitrealen Injektion, was eine hohe Behandlungslast für Patienten bedeuten kann. Nicht selten führt die Art der Applikation zum Therapieabbruch, welcher sich aufgrund des progressiven Charakters der nAMD als besonders problematisch erweist (29, 30).

Die Therapie mit VEGF-Inhibitoren erfolgt nach speziell definierten Schemata. Initial werden bei jedem Wirkstoff drei IVOM in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt. Anschließend existieren je nach individuellem Patienten und der Zulassung verschiedene Behandlungsstrategien. Insbesondere zwei Behandlungsschemata, die auf nicht festgelegten Intervallen beruhen, haben sich durchgesetzt (22): Zum einen Behandlungsserien in Abhängigkeit von der Läsionsaktivität, Pro re nata (PRN). Hierbei wird nach der initialen Therapiephase eine monatliche klinische Kontrolle durchgeführt und eine erneute IVOM erfolgt nur, wenn es zu einer Verschlechterung des klinischen-morphologischen Bildes im OCT kommt. Zum anderen die Modifikation des Behandlungsintervalls in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität, Treat & Extend (T&E) (24, 25, 31, 32): Bei T&E erfolgt nach der initialen Phase eine monatliche IVOM mit einer dazugehörigen klinischen Kontrolle. Wenn sich das klinische Bild mit einer maximalen Stabilisierung vier Wochen nach der dritten Injektion nicht verschlechtert, kann der Behandlungszeitraum von vier Wochen um jeweils zwei bis vier Wochen verlängert werden. Bei einer Verschlechterung wird der Behandlungszeitraum wieder um zwei bis vier Wochen verkürzt. Inwieweit dieses Schema mit dem progressiven Charakter der nAMD zusammenzuführen ist, bleibt eine patientenindividuelle Abwägung (32).

Neben den intervallbasierten Therapieschemata existiert noch die Möglichkeit der Therapie anhand eines festen Intervalls. Hierbei wird eine intravitreale Injektion alle ein bis vier Monate durchgeführt. Eine klinische Kontrolle muss zusätzlich alle vier Monate erfolgen. Ein festgelegtes Schema existiert für alle Wirkstoffe, es unterscheidet sich jeweils nur in der entsprechenden Intervalllänge und unterscheidet zwischen aktivem Krankheitsstatus und nicht aktivem Status (22, 24–26).

Insgesamt kann sich somit für den einzelnen Patienten eine relativ hohe Belastung durch die regelmäßig erforderlichen intravitrealen Injektionen ergeben. Für die nAMD gibt es zum heutigen Zeitpunkt noch keine weiteren alternativen Behandlungsoptionen. Bei unzureichendem Ansprechen auf einen VEGF-Inhibitor ist einzig der Wechsel innerhalb der VEGF-Inhibitoren laut Empfehlungen möglich (7, 22). Gesamthaft stellen die VEGF-basierten Therapieansätze eine hochwirksame und patientenindividuell steigerbare Therapie dar, die im deutschen Versorgungsstandard zur Therapie der nAMD fest etabliert ist (13). Ein ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht in der Verbesserung der Therapieadhärenz (14–17). Eine Reduktion der Behandlungslast kann sich positiv auf die Therapieadhärenz auswirken. Vor diesem Hintergrund wurde das Port Delivery System (PDS) entwickelt.

2. Angaben zur angefragten Methode

2.1 Bezeichnung der Methode

Intravitreales Port Delivery System (PDS) mit Ranibizumab zur Therapie der nAMD

**Anlage VI Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung
nach § 137h SGB V**

Beschreiben Sie hier möglichst konkret die Methode, auf die sich die Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V bezieht. Erläutern Sie dazu den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz der angefragten Methode. Bitte beachten Sie: eine Methode im Sinne des § 137h SGB V wird durch zwei Komponenten definiert:

- das Wirkprinzip und
- das Anwendungsgebiet

2.2 Beschreibung des Wirkprinzips

Beschreiben Sie hierbei insbesondere die einzelnen Prozessschritte, die im Rahmen der Methode bei der Patientin oder dem Patienten angewendet werden und beschreiben Sie, nach welcher Rationale das durch die Anwendung angestrebte diagnostische oder therapeutische Ziel erreicht werden soll. Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

Das PDS als weitere Therapieoption

Die vorliegende Methode besteht aus dem PDS und - für das Inverkehrbringen - dem Antikörper Ranibizumab in der speziell für den Einsatz mit dem PDS entwickelten Formulierung. Intravitreal injiziertes Ranibizumab gehört schon seit Jahren zum Therapiestandard bei nAMD (11, 33). Das PDS erweitert die bisherigen Therapieoptionen um die Möglichkeit der Implantation eines Wirkstoffreservoirs zur kontinuierlichen Wirkstofffreigabe über einen definierten Zeitraum. Dadurch kann die mit intravitrealen Injektionen verbundene Behandlungslast für Patienten minimiert und die Therapieadhärenz und das therapeutische Outcome verbessert werden. Dies gilt insbesondere für lange Behandlungszeiträume, wie sie bei der nAMD erforderlich sind.

Position und Wirkweise

Das Implantat wird durch die Pars Plana eingesetzt, in der Sklera befestigt und bleibt über einen extraskleralen Flansch von außen sichtbar und zugänglich (34). Einmal implantiert kann das PDS auf unbestimmte Zeit an seiner Position verbleiben. Durch den Zugang kann es innerhalb bestimmter Intervalle von außen wieder befüllt werden. Zudem verhält es sich vollständig inert gegenüber dem Organismus. Eine semipermeable Membran an der zur Netzhaut zeigenden Reservoirseite ermöglicht es, den Wirkstoff gezielt in den Glaskörper freizusetzen. Mithilfe der passiven Diffusion durch die eingesetzte Membran wird die Freisetzung des Wirkstoffs verlängert und so eine gleichmäßige intravitreale Wirkstoffabgabe und -konzentration über den gesamten Behandlungszeitraum gewährleistet. Die Freisetzung von Ranibizumab über die Membran erfolgt mittels passiver Diffusion, da die im Reservoir vorhandene Wirkstoffmenge höher ist, als die im Kammerwasser. Eine Füllung des Reservoirs beträgt immer 20 µl. Bei einer Konzentration der Ranibizumab-Antikörper-Lösung von 100 mg/ml entspricht dies einer Gesamtmenge an Antikörper von 2 mg pro Füllung des Reservoirs. Diese Antikörper-Menge ist ausreichend für ein Behandlungsintervall von mindestens 24 Wochen. Nach 24 Wochen erfolgt im Normalfall die Wiederbefüllung des Reservoirs mit neuer Antikörper-Lösung. Hierbei werden mögliche Antikörper-Reste aus dem Reservoir gespült, bevor im gleichen Schritt die Füllung mit neuer Antikörper-Lösung erfolgt. Außerdem wird durch das vollständige und gleichmäßige Wiederbefüllen sichergestellt, dass die Freisetzungsrates, die durch das Konzentrationsgefälle auf beiden Seiten der Freisetzungsmembran kontrolliert wird, über den gesamten Lebenszyklus des Implantats gleichbleibend ist (35).

Vorteile gegenüber intravitreal verabreichtem Ranibizumab

Ranibizumab zur intravitrealen Injektion wird herkömmlich in einem Bolus von 0,5 mg alle vier Wochen bzw. entsprechend dem individuellen Therapieschema eingesetzt (25). Insbesondere unmittelbar nach der Injektion lässt sich eine erhöhte intravitreale Wirkstoffkonzentration nachweisen. In der folgenden Zeit

Anlage VI**Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V**

diffundiert ein beträchtlicher Anteil des Wirkstoffs in das umliegende Gewebe. Durch die hier beschriebene Methode lassen sich Spitzen in der Wirkstoffkonzentration von Ranibizumab effektiv vermeiden, parallel dazu wird eine gleichmäßig hohe intravitreale Ranibizumab-Konzentration erzeugt (36). Mithilfe des PDS lässt sich daher nicht nur die Behandlungslast durch Verringerung der Anzahl an Injektionen (von max. 12 auf 2 pro Jahr) reduzieren. Gleichzeitig wird auch der effektive Behandlungszeitraum erhöht. Dies ermöglicht eine noch bessere Kontrolle des progressiven Verlaufs der nAMD.

Das PDS ist ein Verbundsystem aus verschiedenen Materialien (Polysulfone, Titan, Silikon und Epoxide). Die Zusammensetzung wird derzeit noch im Konformitätsbewertungsverfahren im Rahmen der CE-Zertifizierung geprüft und als biologisch inert und zur Implantation geeignet bewertet. Auch ein langfristiger Verbleib im Organismus ist als unbedenklich einzustufen (34, 37). Die Maße und einzelnen Bestandteile des PDS können der Abbildung 1 entnommen werden (34).

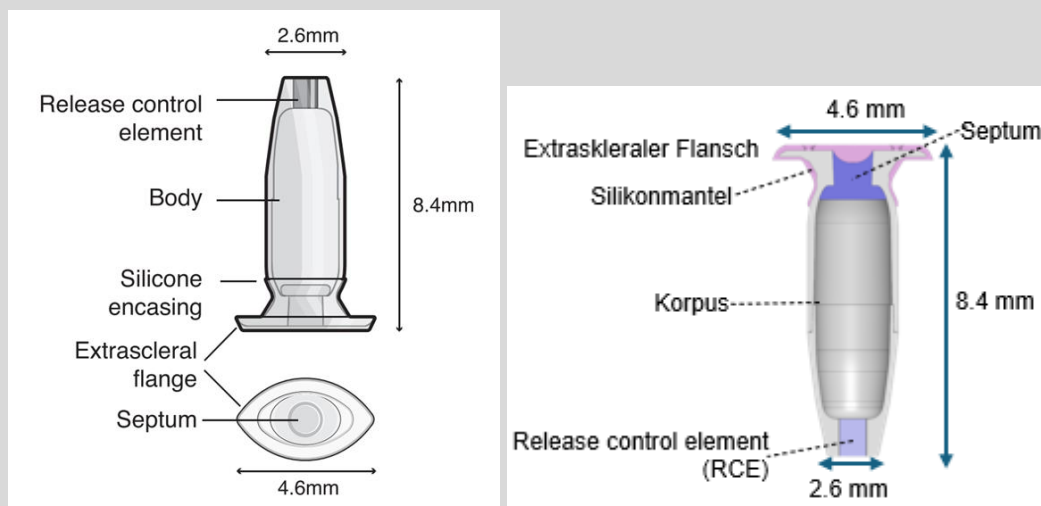


Abbildung 1: Maße und Bestandteile des Port Delivery Systems (PDS)

Auf Grund der Implantation des PDS sowie der Möglichkeit, das Reservoir wiederzubefüllen, stellen die benötigten Operations- und Prozessschritte einen essenziellen Bestandteil des gesamten hier vorgestellten Produktes dar und werden im Folgenden dargestellt.

Implantation und erstes Füllen

Die Implantation des PDS lässt sich in sieben Teilschritte unterteilen: Im ersten Schritt wird der Patient vorbereitet, die richtige Position am Auge gekennzeichnet und die Bindehaut und Tenon mit einer Größe von 6,0 mm x 6,0 mm eröffnet (Schritt 1). Als nächstes wird das Implantat, das in der für die Implantation vorgesehen Halterung vorliegt, mit der ersten Antikörper-Lösung gefüllt (Schritt 2). Nach dieser Vorbereitung wird ein kontrollierter Schnitt mit einer Länge von 3,5 mm durch die Sklera bis zur Pars Plana durchgeführt (Schritt 3). Es folgt eine Laserablation der Pars Plana, um in den nächsten Schritten das Risiko einer Glaskörperblutung zu reduzieren. (Schritt 4). Anschließend wird in die Pars Plana auf einer Länge von 3,2 mm eingeschnitten, sodass der Zugang zum Glaskörper frei liegt (Schritt 5). Durch diese Öffnung wird

Anlage VI**Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung
nach § 137h SGB V**

nun im nächsten Schritt das Implantat mittels des Implantationswerkzeugs in den Glaskörper eingesetzt. Danach wird das Implantat in der entsprechenden Vorrichtung exakt planar zum Schnitt ausgerichtet. Mittels eines Knopfs an der Halterung des Implantats kann es von eben dieser freigegeben werden und wird durch leichten Druck mit der Halterung an seinem Bestimmungsort platziert (Schritt 6). Nachdem die Lage des Implantats überprüft wurde, werden in einem letzten Schritt die Tenon und Bindehaut wieder zugenäht. Damit ist die Implantation abgeschlossen. Anschließend werden nochmals die Lage des Implantats, der Zustand des Auges und einige klinische Parameter überprüft (Schritt 7) (34).

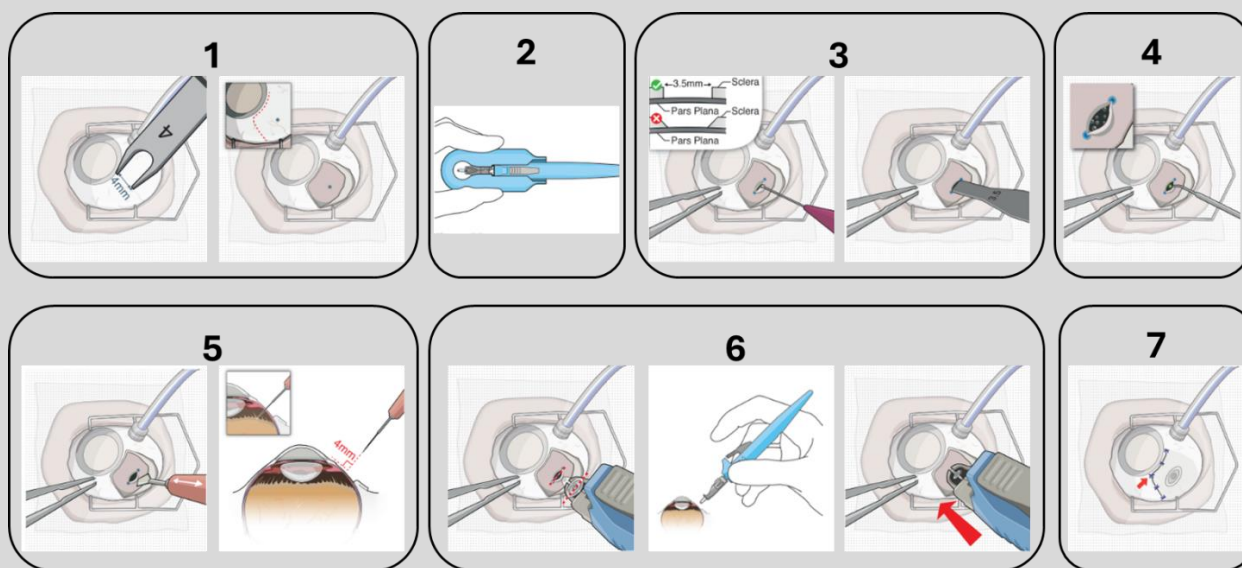


Abbildung 2: Prozessschritte der Implantation und des ersten Füllens des PDS

Wiederbefüllung

Neben der Implantation spielt das Wiederbefüllen des PDS eine wichtige Rolle. Hierfür wird in einem ersten Schritt die Spritze zum Wiederbefüllen des Reservoirs aufgezogen, die verwendete Nadel verworfen und anschließend die für das Wiederbefüllen zu verwendende Spezialnadel aufgesetzt (Schritt 1). Anschließend wird das Implantat lokalisiert, das Auge fixiert und die Nadel nun zum Implantat ausgerichtet. Wenn dies erfolgt ist, kann mit der Nadel das Septum des Implantats durchstoßen werden (Schritt 2). Hierbei muss zwingend die Mitte des Septums getroffen werden. Wenn das Septum durchstoßen wurde, kann die Antikörper-Lösung über einen Zeitraum von 5 – 10 Sekunden in das Reservoir appliziert werden und die Nadel wird nun wieder entfernt (Schritt 3). Bei der Applikation des Wirkstoffs in diesem Schritt kommt es durch die speziell aufgebaute verwendete Nadel dazu, dass die sich noch im Reservoir befindliche Antikörper-Lösung durch die neue Lösung ausgespült wird. Die auf diese Weise entfernte Flüssigkeit wird direkt in die Nadelspitze geleitet und beim Herausziehen aus dem Septum aus dem Auge mitentfernt (38).

Anlage VI

Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

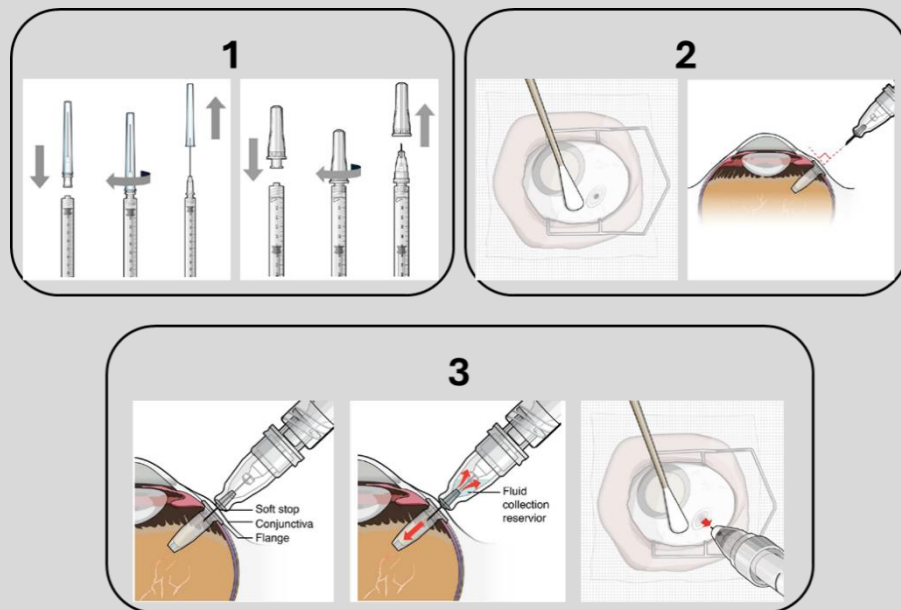


Abbildung 3 Prozessschritte der Wiederbefüllung des PDS

Explantation (falls erforderlich)

Wenn die medizinische Indikation für eine Explantation vorliegt, muss als erstes wieder das entsprechende Auge vorbereitet werden (vgl. oben). Anschließend erfolgt die notwendige Eröffnung der Bindehaut und Tenon und das Entfernen möglicher fibrotischer Gewebeteile, die als Kapsel über dem Implantat gewachsen sein können (Schritt 1). Nachdem das Implantat auf diese Weise freigelegt wurde, muss nun das Auge erneut fixiert werden und das benötigte Explantationswerkzeug kann vollständig planar zum Implantat ausgerichtet werden. Mit Hilfe des Explantationswerkzeugs wird das Implantat gegriffen und anschließend aus dem Auge entfernt (Schritt 2). Wenn die Sklera unauffällig ist, kann diese direkt vernäht werden. Anschließend kann auch die Konjunktiva wieder zugenäht werden (Schritt 3). In einem letzten Schritt müssen der Augeninnendruck überprüft und eine indirekte Ophthalmoskopie durchgeführt werden, um die ordnungsgemäße Funktion und Morphologie des Auges zu gewährleisten (39).

Anlage VI

Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

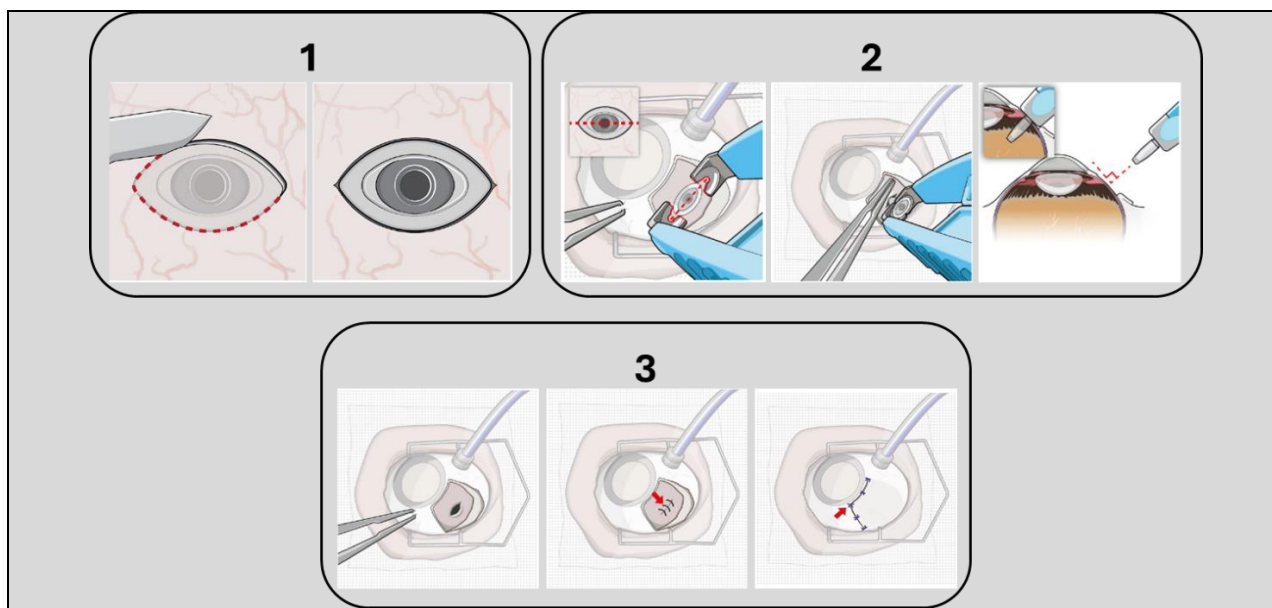


Abbildung 4 Prozessschritte der Explantation des PDS

Im Hinblick auf die chirurgischen und operativen Schritte, die zur Implantation, Wiederbefüllung und Explantation des PDS notwendig sind, ist die Einordnung des hier gegenständlichen Produkts in den Kontext der Operations- und Prozedurschlüssel von großer Bedeutung. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass die anzuwendenden Prozeduren hinlänglich bekannt sind und sich das PDS als neues Produkt in den bereits bestehenden ophthalmochirurgischen Kontext einbetten lässt. Eine Zuordnung kann aus Sicht von Roche mittels der OPS-Codes 5-169.2 (Einlegen eines intraokularen Medikamententrägers), 5.984 (Mikrochirurgische Technik) und 6.003.c (Applikation von Medikamenten, Liste 3: Ranibizumab, intravitreal) erfolgen. Inwieweit diese Codes genutzt werden können, ist Gegenstand etwaig notwendiger Anpassungen des OPS-Katalogs. Beim BfArM wurden bereits entsprechende Vorschläge eingereicht und beraten, den bestehenden OPS-Code 5-169 zu ergänzen um einen Unterkode für die Wiederbefüllung und die Explantation des PDS. Damit wären alle Schritte im OPS-Katalog abgebildet. Zum Medikamentencode aus Kapitel 6 für die intravitreale Gabe von Ranibizumab muss noch geklärt werden, ob der bestehende oder aufgrund der unterschiedlichen Konzentration und des anderen ATC-Codes ausreichend ist oder ein weiterer Code für das deutlich höher konzentrierte, neue Medikament erforderlich ist. Die Beratungen werden Anfang 2027 fortgesetzt und sollen mit Zulassung und Markteinföhrung abgeschlossen sein. Es wird damit möglich sein, jeden einzelnen Operationsschritt zu verschlüsseln und damit den gesamten Prozess anhand von OPS-Codes abzubilden sowie die verschiedenen Ranibizumab-Zubereitungen spezifisch zu kodieren. Hierfür kommen die o.g. OPS-Codes aus dem Bereich 5-169 und ein Code aus Kapitel 6 Medikamente (bisher 6.003.c Applikation von Medikamenten, Liste 3: Ranibizumab, intravitreal) in Frage.

2.3 Beschreibung des Anwendungsgebiets

Beschreiben Sie die Patientengruppe, bei der das unter Nummer 2.1 beschriebene Wirkprinzip angewendet werden soll. Benennen Sie die Krankheit sowie gegebenenfalls Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Kontraindikationen.

Bei der nAMD handelt es sich um eine degenerative Erkrankung der Makula. Bleibt die nAMD unbehandelt, schreitet sie progressiv voran und föhrt schlussendlich zum Verlust des zentralen Sehens und der damit einhergehenden Erblindung. Da die nAMD ein fortgeschrittenes Stadium der altersabhängigen

**Anlage VI Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung
nach § 137h SGB V**

Makuladegeneration ist, kommt eine Behandlung des frühen Stadiums der AMD nicht und des intermediären Stadiums nur in seltenen Fällen in Frage. Hierbei spielt auch eine Rolle, dass diese beiden Stadien, insbesondere das frühe Stadium, in der Regel asymptomatisch verlaufen.

Laut Fachinformation für das in den USA zugelassene PDS + Ranibizumab (Susvimo®) ist die Anwendung des Produktes für Patienten jeden Geschlechts ab 18 Jahren zugelassen. Selbige Informationen gehen auch aus der vorläufigen Version der Gebrauchsanweisung sowie dem Draft des Clinical Evaluation Report (CER) für das PDS, das in der EU unter dem Namen Contivue® auf den Markt kommen soll, hervor. Da es sich bei der nAMD um eine altersabhängige Erkrankung handelt, die sich erst im Laufe der Zeit ausbildet, kommen vor allem Menschen ab dem 50. Lebensjahr für eine Behandlung in Frage. Eine altersbezogene Ober- oder Untergrenze gibt es bei der Behandlung jedoch nicht (34, 37, 40). Aus der Fachinformation für das in den USA zugelassene Produkt Susvimo® und der vorläufigen Version der Gebrauchsanweisung sowie dem Draft des CERs für Contivue® geht des Weiteren hervor, dass ein Patient, dem ein PDS + Ranibizumab implantiert werden soll, vor der Implantation bereits auf eine Therapie mit einem VEGF-Inhibitor angesprochen haben muss (34, 37, 40).

Die Anwendung des PDS + Ranibizumab darf nicht erfolgen, wenn der Patient eine okuläre oder periokuläre Infektion oder eine aktive intraokuläre Entzündung aufweist. Außerdem darf keine Empfindlichkeit gegenüber dem PDS oder dem Wirkstoff Ranibizumab vorliegen (40). Weitere durch Fach- bzw. Gebrauchsinformation vorgesehene Einschränkungen gibt es nicht. Jedoch dürfte aufgrund des Wirkprinzips des PDS zu erwarten sein, dass der Einsatz vorrangig unter Berücksichtigung der Therapiesituation stattfindet und sich vor allem an Patienten richtet, für die aufgrund der Krankheitsaktivität keine längeren Behandlungsintervalle möglich sind und denen das PDS somit die Belastung durch häufiger notwendige intravitreale Injektionen ersparen kann (21, 30, 32). Konkrete Angaben zur Prävalenz sind mit großer Unsicherheit behaftet und genaue Angaben daher schwierig (s. Abschnitt 1.2).

3. Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Machen Sie hier Angaben zum Medizinprodukt, das bei der gegenständlichen Methode zur Anwendung kommen soll. Bei mehreren Medizinprodukten können Sie dieses Feld Nummer 3 vervielfältigen.

3.1 Name des Medizinprodukts

Contivue® Implant

3.2 Name des Herstellers

F. Hoffmann-La Roche Ltd

3.3 Beschreibung des Medizinprodukts und seine Einbindung in die gegenständliche Methode

Erläutern Sie hierbei insbesondere den Stellenwert des Medizinprodukts im Rahmen des unter Nummer 2.2 beschriebenen Wirkprinzips unter Berücksichtigung der Frage, ob die technische Anwendung der angefragten Methode maßgeblich auf dem Medizinprodukt beruht.

Das Anwendungsgebiet des gegenständlichen Produktes und die einzelnen Komponenten wurden bereits in Kapitel 2.2 beschrieben.

Bei dem beschriebenen Wirkprinzip nimmt das Medizinprodukt (PDS) die Rolle des Reservoirs für das eigentliche Therapeutikum und gleichzeitig die Kontrolleinheit für eine gleichmäßige Wirkstofffreisetzung ein. Die eigentliche pharmakologische Wirkung zur Therapie der nAMD geht vom Therapeutikum - in diesem Falle dem Antikörper Ranibizumab - aus. Entsprechend spielt das Medizinprodukt eine dem

Anlage VI Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

Therapeutikum untergeordnete Rolle für den schlussendlichen Therapieerfolg. Durch das PDS wird die Häufigkeit intraokularer Injektionen gegenüber einzelnen intravitrealen Injektionen deutlich verringert, da sich das im Auge befindliche Medizinprodukt mit einer größeren Menge Antikörperlösung wiederbefüllen lässt, als im Rahmen einer isolierten intravitrealen Injektion in das Auge abgegeben werden kann. Außerdem wird durch das Medizinprodukt die kontinuierliche und gleichmäßige Wirkstoffabgabe über den gesamten Behandlungszyklus kontrolliert/ermöglicht.

Wenn sich, wie in diesem Fall, ausschließlich die Applikationsform ändert, führt dies in der Regel nicht dazu, dass eine neue Methode im Sinne von §135, §137c und §137h SGB V geschaffen werden muss, da der Erfolg einer Therapie maßgeblich vom Wirkstoff Ranibizumab und nicht von der Kombination mit dem PDS abhängig ist. Ferner zeigt das Vorhandensein eines OPS-Codes für die Implantation eines Medikamententrägers ins Auge (5-169.2), dass es sich bei dieser Methode nicht um ein neues methodisches Prinzip handelt.

3.4 Angaben zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“

Einordnung des Medizinprodukts

Sofern Ihre Einordnung des Medizinprodukts im Zuge einer Übergangsregelung auf Grundlage einer Bescheinigung gemäß den Richtlinien 90/385/EWG oder 93/42/EWG erfolgt, beachten Sie bitte, dass der G-BA eine gegebenenfalls davon abweichende Einordnung gemäß § 137h Absatz 2 SGB V in Verbindung mit § 2 Absatz 1 MeMBV nach der Verordnung (EU) 2017/745 vornehmen wird, um die für das Verfahren nach § 137h SGB V maßgebliche Risikoklasse festzustellen.

☐ aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß Artikel 2 Nummer 4 und 5 der Verordnung (EU) 2017/745 (weiter mit 4.)

☒ Sonstiges Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745

Geben Sie an, ob mit dem Einsatz des Medizinprodukts in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingegriffen wird. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).

Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 2 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt demnach vor, wenn mit dem Einsatz des Medizinproduktes ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einhergeht. Erheblich ist ein Eingriff, der die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems langfristig verändert oder ersetzt oder den Einsatz des Medizinprodukts in direktem Kontakt mit dem Herzen, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem zur Folge hat. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 2b Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patientin und des Patienten zu betrachten.

Aus Sicht von Roche ist nicht von einem besonders invasiven Charakter des PDS + Ranibizumab auszugehen, da durch dessen Einsatz keine Funktion eines Organs bzw. Organsystems (insbesondere Herz, zentrales Kreislaufsystem oder zentrales Nervensystem) nachhaltig verändert oder gar beeinträchtigt wird. In den USA wurde das PDS + Ranibizumab im Oktober 2021 bereits von der FDA unter dem Namen Susvimo® für die kommerzielle Nutzung zugelassen. Im Rahmen der Marktverfügbarkeit in

**Anlage VI Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung
nach § 137h SGB V**

den USA gibt es bisher keine Hinweise auf eine andere Einschätzung hinsichtlich der Auswirkungen auf Organe oder Organsysteme.

Für die intravitreale Injektion eines VEGF-Inhibitors als Standardtherapie der nAMD gibt es eine gesicherte Datenlage, dass der Wirkstoff im Glaskörper verbleibt und diese Art der Applikation keine systemischen Effekte auslöst (41). Auch die VEGF-Konzentration im Blut wird dadurch nicht verändert (42). Das PDS wird intravitreal mit der Möglichkeit eines skleralen Zugangs implantiert und verbleibt in dieser Position. Die Funktion des Auges wird durch das PDS nicht verändert bzw. das Auge wird nicht unmittelbar durch das PDS beeinflusst.

In der zulassungsrelevanten klinischen Studie ARCHWAY traten schwerwiegende okuläres unerwünschte Ereignisse (lokale SUE) (SOC: „Augenerkrankungen“, „Infektion und parasitäre Erkrankungen“, „Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen“ und „Produktprobleme“) bei 22 von 248 Patienten (8,6 %) vs. 4 von 167 Patienten (2,4 %) in einem Zeitraum von 96 Wochen auf (43). Im Zeitraum bis Tag 37 nach Implantation traten bei 8 (3,2 %) der Patienten okuläres SUE auf, die sich auf den Implantationsprozess zurückführen lassen, vs. 1 (0,6 %) im Ranibizumab-Arm. Im Zeitraum ab 1 Monat bis Woche 96 traten insgesamt bei 15 von 248 (6 %) der Patienten Ereignisse auf vs. 3 von 167 (18 %) im Ranibizumab-Arm. Insgesamt lässt sich eine numerische Abnahme der Eventrate pro Monat feststellen.

Um implantationsbedingten UE zukünftig entgegenzuwirken, hat Roche ein umfangreiches und systematisches Trainingsprogramm aufgesetzt und Anpassungen des Implantationsprozesses sowie der Gebrauchsanweisung durchgeführt. Die Anpassungen bezogen sich explizit auf eine eingeführte Laserablation der Pars Plana nach der Skleradisektion, die Reduktion der skleralen Inzisionsgröße und eine Empfehlung bezüglich des Verschließens der Konjunktiva und der Tenon nach Einsetzen des Implantats. Diese Maßnahmen konnten die Sicherheit der Implantation kurz- und langfristig deutlich erhöhen. Dies zeigt sich an der Reduktion der Anzahl einiger, mit dem Implantationsprozess assoziierten UE, wie z.B. den Glaskörperblutungen (27,2 % vor vs. 1,3 % nach Anpassung) (37). Das systemische Sicherheitsprofil des PDS war generell mit dem der 4-wöchigen Ranibizumab-Injektionen vergleichbar. So traten bei 61 von 248 Patienten (24,6 %) der Patienten im PDS-Arm (PDS+Ranibizumab) im Vergleich zu 36 von 167 (21,6 %) der Patienten im Vergleichsarm (Ranibizumab, intravitreal) ein schwerwiegendes systemisches Ereignis auf (44). Keines der gemeldeten schwerwiegenden systemischen Ereignisse wurde durch die behandelnden Ärzte als „in Verbindung mit der Studienbehandlung stehend“ beurteilt. Die gemeldeten systemischen SUEs umfassten in beiden Armen u.a. Harnwegsinfekt, Sepsis, koronare Herzkrankheit, Zellulitis, Schlaganfall, Synkope, Pankreatitis, Brustschmerzen, Osteoarthritis, wobei keines der gemeldeten Ereignisse kumulativ bei mehr als 2,8% der Patienten in einem Arm auftrat (44) .

Anlage VI**Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung
nach § 137h SGB V**

☐ Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745

Erläutern Sie, ob das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingreift. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).

Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt demnach vor, wenn das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 3a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patientin und des Patienten zu betrachten.

N.a.

Anlage VI Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

4. Angaben für die Prüfung der Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 Verfo weist eine angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits systematisch eingeführten Herangehensweisen (im Folgenden: bereits eingeführte Methoden) wesentlich unterscheidet. Die Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode kann daher sowohl auf einem Unterschied im Wirkprinzip als auch auf einem Unterschied im Anwendungsgebiet beruhen. Vereinfacht betrachtet bedeutet dabei ein „Unterschied im Wirkprinzip“, dass im Rahmen der angefragten Methode bei der gleichen Patientengruppe nunmehr ein gegenüber dem bei den bereits eingeführten Methoden eingesetzten medizinischen Verfahren neues oder wesentlich weiterentwickeltes Verfahren (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) angewendet werden soll. Ein „Unterschied im Anwendungsgebiet“ bedeutet, dass mit dem medizinischen Verfahren einer bereits eingeführten Methode (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) nunmehr eine neue, bisher anderweitig behandelte Patientengruppe behandelt werden soll. Nähere Erläuterungen insbesondere zu den Begrifflichkeiten „bereits eingeführte systematische Herangehensweisen“, „Wirkprinzip“ und „Anwendungsgebiet“ finden Sie im 2. Kapitel § 31 Verfo.

Aufgrund Ihrer nachfolgenden Angaben prüft der G-BA, ob die gegenständliche Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist. In diesem Zusammenhang prüft der G-BA beispielsweise auch die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse auf den Anwendungskontext der angefragten Methode.

4.1 Angabe zu den bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode

a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt, welche medizinischen Verfahren in der Versorgung der unter Nummer 2.3 genannten Patientengruppe bereits angewendet werden. Geben Sie an, welche Informationen für die Anwendung der Verfahren vorliegen: Gibt es Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten? Sind für diese medizinischen Verfahren spezifische OPS-Kodes vorhanden?

Für die Therapie der nAMD wird laut der Leitlinie „Altersabhängige Makuladegeneration AMD“ der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands (BVA) und der Retinologischen Gesellschaft (RG) derzeit nur die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren empfohlen (7, 22). Die intravitreale Applikation ist ein standardisiertes Verfahren, das für die VEGF-Inhibitoren mittels der OPS-Codes 6-003.c (Ranibizumab), 6-007.2 (Aflibercept), 6-00d.5 (Brolucizumab) und 6-00j.2 (Faricimab) verschlüsselt wird.

Die Behandlung der nAMD mit VEGF-Inhibitoren ist mit häufigen Injektionen in das Innere des Auges verbunden. Für viele Patienten sind auf Dauer längere Behandlungsintervalle möglich (22). Dennoch kann die Therapie, die bei Patienten mit nAMD über viele Jahre hinweg erforderlich sein kann, mit einer entsprechenden Belastung durch die immer wieder notwendigen Injektionen einhergehen. Darüber hinaus gibt es einen relevanten Anteil von Patienten, für den aufgrund der Krankheitsaktivität keine längeren Behandlungsintervalle möglich sind. In den Studien TENAYA & LUCERNE zu Faricimab bei nAMD waren dies ca. 20% der Patienten (21). In beiden Situationen sind Therapieabbrüche eine mögliche Folge (30, 32).

Anlage VI Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, ob und wie sich die angefragte Methode von den unter a) beschriebenen Verfahren in ihrem Wirkprinzip unterscheidet. Hierbei können mitunter der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der angefragten Methode, eine veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten oder andere Eigenschaften und Funktionsweisen des unter Nummer 3 beschriebenen Medizinprodukts relevant sein.

Bekannter Wirkstoff und Wirkweise

Bei der Produktkombination PDS + Ranibizumab handelt es sich um eine Weiterentwicklung des bereits bestehenden Therapiekonzepts der VEGF-Inhibitoren. Der gut erprobte und häufig eingesetzte Wirkstoff Ranibizumab wird durch die Möglichkeiten des PDS hinsichtlich langfristiger Anwendung bei gleichzeitiger Verminderung der Behandlungslast ergänzt. Zum einen wird durch das PDS die Häufigkeit der intravitrealen Injektionen drastisch und damit die Behandlungslast für den Patienten gesenkt. Zum anderen sorgt die Wirkweise des PDS für eine gleichmäßig hohe und damit therapeutisch effektive intraokulare Wirkstoffkonzentration.

Es wird davon ausgegangen, dass sich der Wirkmechanismus von Ranibizumab und die Evidenz der Anwendung von der intravitrealen Injektion auf den Einsatz mittels PDS direkt übertragen lässt. In der in dieser Kombination eingesetzten Formulierung ist der pharmakologische Effekt von Ranibizumab derselbe wie bei der intravitrealen Injektion und daher auch nicht als neues therapeutisches Konzept zu sehen (36, 45). Es handelt sich vielmehr um eine Verfahrensmodifikation der intravitrealen Injektion und die Nutzung bzw. Optimierung einer bereits bekannten Behandlungsmethodik der Einlage eines Medikamententrägers ins Auge, wofür seit Jahren ein OPS-Code vorhanden ist.

Nutzung etablierter ophthalmochirurgischer Techniken

Wie bereits in Abschnitt 2.2 beschrieben, stellen die Schritte der Implantation, Wiederbefüllung und Explantation des PDS etablierte Techniken der Ophthalmochirurgie dar. Eine Kodierung des Verfahrens mittels der OPS-Codes 5-169.2 (Einlegen eines intraokularen Medikamententrägers), 5.984 (Mikrochirurgische Technik) und 6.003.c (Applikation von Medikamenten, Liste 3: Ranibizumab, intravitreal) ist aus Sicht von Roche grundsätzlich möglich, da es sich bei den benötigten Techniken um hinlänglich bekannte Prozesse handelt.

Etabliertes Therapiekonzept intravitreale Implantate

In Deutschland sind bereits die beiden Fertigarzneimittel Ozurdex® und Iluvien® als intravitreale Implantate im Auge zugelassen und verfügbar. Die Anwendung des Contivue® Implantats stellt daher kein neues Therapiekonzept dar, sondern reiht sich in bereits bestehende Therapiekonzepte ein (46, 47).

Die drei Implantate weisen Unterschiede auf, die vor allem auf ihrem Aufbau und dem jeweils verwendeten Wirkstoff beruhen. Es besteht jedoch auch eine Vielzahl an Gemeinsamkeiten, insbesondere zwischen Iluvien® und dem PDS + Ranibizumab.

Ozurdex® und Iluvien® sind Fertigarzneimittel, da bei diesen beiden Implantaten der Wirkstoff direkt in das Implantat eingearbeitet ist und somit keine Trennung zwischen dem Implantat als Medizinprodukt und dem Arzneimittel vorgenommen werden kann. Die Zulassung erfolgte dieser Argumentation entsprechend ausschließlich im Rahmen der Fertigarzneimittelzulassung (48–50). Da das Contivue® Implantat ausschließlich das Reservoir und die Freisetzungskontrolle für die Ranibizumab-haltige Wirkstofflösung darstellt, handelt es sich hier um eine vollständige Trennung zwischen Wirkstoff und Medizinprodukt. Die Zulassung kann somit nicht nach

Anlage VI Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

Fertigarzneimittelzulassung erfolgen. Das Contivue® Implantat durchläuft derzeit ein Konformitätsbewertungsverfahren nach Medizinprodukterecht, während die angepasste Ranibizumab-Formulierung (Susvimo®) als Fertigarzneimittel zugelassen werden soll.

Aufgrund der Untrennbarkeit des Wirkstoffs vom jeweiligen Implantat können weder Ozurdex® noch Iluvien® wieder befüllt werden. Ozurdex® löst sich während des Behandlungszeitraums vollständig auf. Iluvien® wird hingegen im Auge belassen. Die Wirkdauer im Auge beträgt maximal 6 Monate bei Ozurdex® und 36 Monate bei Iluvien® (51, 52).

Ein weiterer Unterschied zwischen dem PDS und Ozurdex®/Iluvien® liegt im Implantationsprozess. Beim PDS wird ein definiertes und gut standardisierbares, aber aufwendigeres ophthalmochirurgisches Verfahren benötigt, wohingegen bei Ozurdex® und Iluvien® die Implantation der im Vergleich zum PDS kleineren Implantate mittels einer intravitrealen Injektion mit einem speziellen Injektor erfolgen kann (34, 46, 47). Trotz der unterschiedlichen Implantationsprozesse ist die Lage aller drei Implantate im Auge sehr ähnlich und somit miteinander vergleichbar. Bei den für die Implantation des PDS benötigten Techniken handelt es sich um etablierte operative Schritte, daher kann nicht von einer Neuartigkeit ausgegangen werden.

Gemein haben alle drei Implantate die Lage innerhalb des Auges. Sie liegen entweder vollständig (im Falle von Ozurdex® und Iluvien®) oder zum größten Teil (im Falle des PDS) im intravitrealen Raum. Diese Platzierung ist notwendig, um die eingesetzten Wirkstoffe an ihren Wirkort bringen zu können. Die Wirkstoffe unterscheiden sich zwar hinsichtlich ihrer physiochemischen Eigenschaften (Lipophilie, molekulares Gewicht, pharmakologische Eigenschaften), dennoch ist die Lage der Implantate der entscheidende Punkt für den effektiven Einsatz des jeweiligen Produktes (35, 53, 54).

Zwischen dem PDS + Ranibizumab und Iluvien® bestehen Gemeinsamkeiten hinsichtlich des Aufbaus der Implantate, da der Wirkstoff jeweils in seiner entsprechenden Formulierung (Iluvien® fest in einer Matrix; PDS + Ranibizumab in einer Lösung) in einer nicht-biodegradierbaren Hülle, die vollkommen inert zum Organismus ist, eingebettet ist (46). Somit handelt es sich um Depots für eine größere Menge Wirkstoff, aus denen dann über eine Membran kontrolliert Wirkstoff freigesetzt wird. In beiden Fällen wird eine poröse Membran eingesetzt, die es erlaubt, dass Wirkstoff mit der Zeit und einem Konzentrationsgradienten folgend aus dem Depot heraus abgegeben wird. Diese Freisetzungen folgen der gleichen Kinetik und sind somit auch in ihrem Ablauf gut miteinander vergleichbar.

Eine intravitreale Implantation von größeren Wirkstoffmengen in Kombination mit einer durch eine Membran kontrollierten verlängerten Wirkstofffreisetzung findet sich bereits in zugelassenen Fertigarzneimitteln und es existieren bereits eine Vielzahl von Erfahrungswerten im Umgang mit dieser Art von Implantaten. Diese Erfahrungswerte erlauben es, die Vorgänge rund um den Einsatz des PDS + Ranibizumab einzuordnen.

Das PDS + Ranibizumab ist somit kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept.

**Anlage VI Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung
nach § 137h SGB V**

4.2	<p>Angabe zu Anwendungsgebieten, in denen das Wirkprinzip der angefragten Methode bereits angewendet wird</p> <p><i>a) Benennen und beschreiben Sie <u>in einem ersten Schritt</u>, ob und falls ja bei welchen Patientengruppen das unter Nummer 2.2 genannte medizinische Verfahren der angefragten Methode bereits angewendet wird. Stellen Sie zudem den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz des medizinischen Verfahrens bei der hier genannten Patientengruppe (bisheriges Anwendungsgebiet) dar. Benennen Sie die wesentliche Datengrundlage für die Anwendung des medizinischen Verfahrens der angefragten Methode bei den hier benannten Patientengruppen. Berücksichtigen Sie dabei insbesondere Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten.</i></p>
	<p>Das PDS wird derzeit noch in keinem Anwendungsgebiet eingesetzt. Die Zweckbestimmung sieht ausschließlich den Gebrauch in Kombination mit Ranibizumab vor. Die Zulassung für die angepasste Ranibizumab-Formulierung (Susvimo®) wird für den Einsatz bei Patienten mit nAMD beantragt und steht derzeit noch aus. Potenzielle zukünftige Anwendungsgebiete sind die mit nAMD eng verwandten Indikationen Diabetisches Makulaödem und Diabetische Retinopathie.</p>
	<p><i>b) Stellen Sie <u>in einem zweiten Schritt</u> dar, worin der Unterschied zwischen der unter 2.3 beschriebenen Patientengruppe und den unter a) beschriebenen Patientengruppen (beispielsweise im Hinblick auf Krankheit, Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, erwartete oder bezweckte Auswirkung des angewendeten medizinischen Verfahrens) besteht. Falls Sie unter a) keine Patientengruppe benannt haben, kann ein Eintrag hier entfallen.</i></p>
	<p>N.a.</p>