

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brolucizumab (Beovu®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

*Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige
Makuladegeneration (nAMD)*

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

Stand: 09.03.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	15
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	24
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	25
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	30
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	34
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	37
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	46
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	48
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	49
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	54
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	54
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	56
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	57
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	58
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	58
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Erhebungen zur Prävalenz der AMD.....	18
Tabelle 3-2: Absolute Prävalenz der nAMD in Deutschland im Jahr 2018.....	20
Tabelle 3-3: Inzidenz der nAMD in Deutschland 2018	21
Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz der nAMD in Deutschland ab 2018.....	22
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	24
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	31
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	40
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	42
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	45
Tabelle 3-15: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan ..	56
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	59

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anatomische Veränderungen der Makula bei AMD (8-11)	10
Abbildung 2: Minimale und maximale Injektionshäufigkeit im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGES	Age, Gene/Environment Susceptibility Reykjavik Study
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
BCVA	Best Corrected Visual Acuity [<i>Bestkorrigierter Visus</i>]
BDES	Beaver Dam Eye Study
BEAP	Bridlington Eye Assessment Project
BMES	Blue Mountains Eye Study
CNV	Choroidale Neovaskularisation
CSFT	Central Subfield Thickness
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittelagentur</i>]
EMBASE	Excerpta Medica Database
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURETINA	European Society of Retina Specialists
EUREYE	European Eye Study
FA	Fluoreszenz-Angiographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
IRF	Intraretinale Flüssigkeit
IU	International Unit
k. A.	keine Angabe
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MVIP	Melbourne Visual Impairment Project

nAMD	Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
OCT	Optical Coherence Tomography
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PKV	Private Krankenversicherung
PRN	Pro re nata
PSUR	Periodic Safety Update Report [<i>Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht</i>]
RMP	Riskmanagementplan
RPE	Retinales Pigmentepithel
RS	Rotterdam-Studie
SD-OCT	Spectral Domain Optical Coherence Tomography
SGB	Sozialgesetzbuch
SHIP	Study of Health in Pomerania
SRF	Subretinale Flüssigkeit
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für SekundärdatenAnalysen
T&E	Treat-and-Extend
TES	Tromsø Eye Study
TILDA	The Irish Longitudinal study on Ageing
UK	United Kingdom
USA	United States of America
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VTE	Venöse thromboembolische Ereignisse

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Brolucizumab (Beovu[®]) ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Brolucizumab wurde wie folgt bestimmt (2).

- Ranibizumab oder Aflibercept.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Zum hier relevanten Anwendungsgebiet fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA am 8. Juli 2015 statt (2015-B-051) (2). Der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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 Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2015-B-051). Darüber hinaus wurde die Fachinformation zu Brolucizumab herangezogen.

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. Novartis. Fachinformation Beovu (Stand: 02/2020). 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-051. 2015.

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.

Definition der Erkrankung und Pathomechanismen

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine altersbedingte degenerative Erkrankung der Makula, dem hochspezialisierten gefäßfreien Bereich der Netzhaut. In ihrem Zentrum befindet sich die Stelle des schärfsten Sehens, die sogenannte Fovea (1). Die gesunde Makula ist aus mehreren Zellschichten aufgebaut und weist im Vergleich zur umliegenden Netzhaut eine hohe Dichte an Photorezeptoren auf. Durch normale Alterungsprozesse entstehen morphologische Veränderungen der Makula. Diese sind nicht zwangsweise pathologisch. Erst bestimmte Veränderungen kennzeichnen den Beginn einer pathologischen altersabhängigen Makuladegeneration (2).

Die Erkrankung manifestiert sich in einer trockenen (nicht-exsudativen) oder einer feuchten (exsudativen oder neovaskulären) Form. Beide Arten sind Teil eines Krankheitsspektrums, bei dem die neovaskuläre AMD (nAMD) typischerweise aus einer trockenen AMD hervorgeht (3).

Die trockene AMD entsteht durch Funktionsstörungen im retinalen Pigmentepithel (RPE), das für die Versorgung der in ihnen verankerten Photorezeptoren verantwortlich ist. Es kommt zur Ablagerung von Stoffwechselprodukten in sogenannten Drusen im RPE sowie zu einer Verdickung der darunter liegenden Bruch-Membran (Abbildung 1). Die unzureichende

Versorgung der Makula führt zum Absterben von Zellen. Das flächige Absterben von Zellen wird als geographische Atrophie bezeichnet und stellt ein Spätstadium der trockenen AMD dar (4).

Die nAMD äußert sich durch die Bildung neuer Blutgefäße im Bereich der Makula. Dieser Prozess wird auch als choroidale Neovaskularisation bezeichnet (CNV). Die neu gebildeten Blutgefäße durchbrechen die Bruch-Membran, die eigentlich als Grenzschicht zwischen Aderhaut (Choroidea) und RPE fungiert, was zu pathologischen Veränderungen der Netzhautanatomie und -funktion und schließlich zur Bildung von Narbengewebe führt (Abbildung 1). CNV entsteht, wenn unterversorgte Netzhautzellen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) ausschütten. Dieser bewirkt zum einen die Neubildung von Blutgefäßen, erhöht aber auch deren Durchlässigkeit. So kommt es zu Leckagen von zunächst Plasma, später auch Blut und damit zur Bildung von Ödemen im Bereich der Makula (1, 3, 5). Es entsteht sowohl subretinal als auch intraretinal eine Flüssigkeitsakkumulation (subretinale Flüssigkeit, SRF, und intraretinale Flüssigkeit, IRF) (6, 7). Wird die Flüssigkeitsansammlung nicht behoben, führt dies zur Zerstörung der Netzhautanatomie mit Degeneration von Photorezeptoren und damit zu einer fortschreitenden und irreversiblen Beeinträchtigung des Sehvermögens bis zur Erblindung.

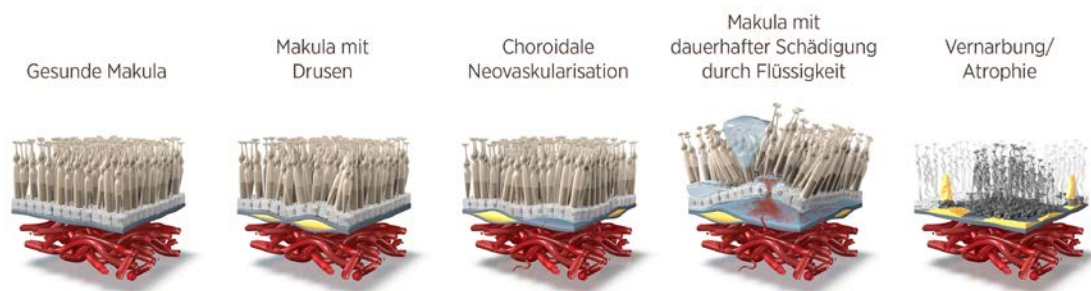


Abbildung 1: Anatomische Veränderungen der Makula bei AMD (8-11)

Klassifikation und Einteilung

Bei CNV werden klassische und okkulte Formen unterschieden. Klassische Läsionen weisen ein in der Bildgebung klar abgrenzbares Gefäßnetz auf, das durch Bruch-Membran und RPE bricht und zu sowohl sub- als auch intraretinaler Flüssigkeitsansammlung führt. Sie gelten als die aggressivere Variante. Okkulte Läsionen hingegen zeigen ein diffuses, subretinales Leckagemuster und sind in der Regel weniger aggressiv (1, 12). CNV kann sowohl klassische als auch okkulte Komponenten beinhalten, sodass sie typischerweise als vorwiegend klassisch ($\geq 50\%$ der Läsionen sind klassische CNV), minimal klassisch ($< 50\%$ der Läsionen sind klassische CNV) oder okkult ohne klassische Komponente charakterisiert wird. Außerdem unterscheidet man noch in Abhängigkeit von der Nähe der CNV zum Makulazentrum subfoveale, juxta-foveale und extrafoveale Läsionen, wobei das Risiko für einen Visusverlust bei juxta- und subfoveal gelegenen CNV-Läsionen höher ist (13).

Symptome und Verlauf

Erste Symptome einer AMD bleiben häufig unerkannt, da in der Regel zunächst nur ein Auge erkrankt und das gesunde Auge die Beeinträchtigung der Sehleistung kompensiert. Außerdem wird eine Beeinträchtigung der Sehschärfe von den Betroffenen und ihrer Umwelt vielfach als normaler Alterungsprozess angesehen, weshalb der Früherkennung ein besonderer Wert beizumessen ist.

Bei der nAMD nimmt der Patient eine reduzierte Sehschärfe wahr, das heißt, feine Details können nicht mehr erkannt werden. Außerdem fällt die Anpassung bei Lichtwechsel von hell auf dunkel schwerer (14). Die Sicht ist für den nAMD-Patienten verschwommen und die Kontrastsensitivität verschlechtert sich. Letzteres verursacht beispielsweise Probleme beim Lesen, insbesondere bei sich verändernden Lichtverhältnissen (15, 16). Es kommt zu pathognomonischen, anfangs reversiblen Verzerrungen der Seh Wahrnehmung (Metamorphopsien), da die lichtsensiblen Schichten der Netzhaut durch die austretende Flüssigkeit ungleichmäßig aufgewölbt werden. Metamorphopsien tragen wesentlich zur visuellen Beeinträchtigung bei (15, 17). Mit Fortschreiten der Erkrankung und der zunehmenden Bildung von Narbengewebe nimmt der Visusverlust zu und wird irreversibel. Weitere Symptome einer fortgeschrittenen Erkrankung sind geformte oder ungeformte Halluzinationen (Charles-Bonnet-Syndrom). Ein permanenter Verlust der zentralen Sehschärfe schließlich äußert sich typischerweise als Zentralskotom (15). Mit Fortschreiten der Erkrankung sinkt die Lebensqualität der Patienten deutlich, Depressionen treten vermehrt auf (18, 19). Symptome wie das Charles-Bonnet-Syndrom und der Verlust der Unabhängigkeit durch die nachlassende Sehkraft dürften wesentlich zur psychischen Belastung der Patienten beitragen.

Beide Formen der AMD können zu schweren Visusverlusten und zur Erblindung führen. Die trockene AMD ist weitaus häufiger und stellt die typische Frühform der AMD dar (1, 20). Die nAMD ist die seltenere, aber auch die aggressivere Verlaufsform (1, 20). Weltweit werden 8,7 % aller Erblindungen der AMD zugeschrieben (21). Sie ist damit eine der häufigsten Ursachen einer dauerhaften Sehbehinderung und Erblindung bei Erwachsenen über 50 Jahre (22), wobei die nAMD für 80 bis 90 % der AMD-bedingten Erblindungsfälle verantwortlich ist. Bleibt eine diagnostizierte nAMD bei Patienten unbehandelt, nimmt der Anteil der Erblindungen innerhalb von drei Monaten von 19,7 % auf 50,3 % zu und auf 77,6 % innerhalb von drei Jahren (23). Hierzu können mehrere Faktoren beitragen:

- Etwa 70 % der unbehandelten extrafovealen Läsionen entwickeln sich innerhalb eines Jahres zu subfovealen Läsionen (24).
- Etwa die Hälfte der okkulten Läsionen entwickeln innerhalb eines Jahres klassische Anteile (25).
- 42 % der Patienten mit unilateraler CNV entwickeln innerhalb von fünf Jahren eine CNV am zweiten Auge (26-28).

Diagnose

Die frühe Diagnose und die kontinuierliche Überwachung des Therapieerfolgs sind immens wichtig, um eine schnelle therapeutische Intervention zu ermöglichen. Eine Verzögerung der Behandlung, egal ob initial oder wiederholt, kann zu irreversibler Verschlechterung des Sehvermögens bis zum kompletten Sehverlust führen (7). Neben der Behandlung sollen außerdem die Sehschärfe bzw. die bestmögliche Sehschärfe mit Sehhilfe bestimmt werden.

Erste Untersuchungen per Funduskopie können Hinweise auf pathophysiologische Veränderungen der Retina geben, wie sie für eine AMD typisch sind (1, 29). Klare Anzeichen für einen nAMD-Verdacht sind:

- Vorhandensein von mittelgroßen bis großen Drusen,
- Zunahme der Dicke des zentralen Teilfelds (central subfield thickness, CSFT),
- Ansammlung subretinaler und intraretinaler Flüssigkeit.

Um die nAMD-Diagnose zu bestätigen, sind diagnostische Prozeduren wie die Fluoreszenz-Angiographie (FA) und die optische Kohärenztomographie (OCT) angezeigt.

Fluoreszenz-Angiographie (FA)

Bei der FA handelt es sich um eine invasive Untersuchung, die bis heute eine bedeutende Rolle in der Diagnose der nAMD hat. Sie ermöglicht die Visualisierung dynamischer Prozesse wie beispielsweise die Flüssigkeitsexsudation, da der Farbstoff Fluoreszein aus den fragilen neugebildeten Gefäßen austritt (7). Damit lässt sich erkennen, ob es sich um eine aktive CNV, also eine aktive Einblutung, handelt. Nicht zuletzt ist die FA auch die Grundlage der klinischen Klassifikation, da sie die Darstellung von Grad und Lage der retinalen bzw. choroidalen Neovaskularisation erlaubt (29).

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT ist ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren, das anatomische Veränderungen in Verbindung mit der nAMD abbildet und messbar macht. Subretinale Flüssigkeit und RPE-Ablösung können einerseits sichtbar gemacht werden, andererseits sind auch verschiedene Parameter direkt messbar, so etwa die CSFT und das Ausmaß der subretinalen, intraretinalen oder Sub-RPE-Flüssigkeit. Dies ist insbesondere für die Entscheidungsfindung zur Einleitung einer Behandlung essenziell (29). Aber auch für die Überwachung des Therapieansprechens und zur Planung der weiteren Behandlung (Re-Injektionen) ist die OCT ein äußerst wichtiges Verfahren (30). Da eine OCT jedoch nicht ausreichend zwischen klassischer und okkulten CNV differenzieren kann, soll sie in der Diagnostik zusammen mit der FA eingesetzt werden (31). Die spektrale OCT (Spectral domain OCT, SD-OCT) wird gegenüber älteren Verfahren bevorzugt, da sie die Betrachtung der anatomischen Veränderungen in noch höherem Detailgrad erlaubt und somit eine noch bessere Beurteilung der Krankheitsaktivität zulässt (7).

Rolle der Bildgebung

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) schreibt in der Stellungnahme zu therapeutischen Strategien, dass „eine detaillierte funktionelle und morphologische Untersuchung (...) unbedingt erforderlich“ ist. „Hierbei bleibt die fluoreszenzangiographische Charakterisierung der exsudativen AMD für die Indikationsstellung zur Erstbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor sowie eine SD-OCT-Untersuchung als Basis für die Verlaufsbeobachtung zentral“ (10).

Zielpopulation

Gemäß der Zulassung von Brolicizumab umfasst die Zielpopulation alle erwachsenen Patienten mit nAMD. Das Krankheitsbild wurde zuvor ausführlich beschrieben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Behandlung der nAMD

Für den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere die gemeinsame Stellungnahme der DOG, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e. V. zu therapeutischen Strategien bei der Behandlung der nAMD relevant (10). Daneben spielt auch noch die europäische Leitlinie der EURETINA eine Rolle (7). Zur Behandlung sind laut DOG Ranibizumab und Aflibercept in ihrer Effektivität gleichwertig und gleichermaßen als Mittel der ersten Wahl anzusehen (10). Die Empfehlungen der EURETINA unterscheiden sich hier nicht (7).

Die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erfolgt durch wiederholte intravitreale Injektionen. Die Behandlung wird jeweils mit drei monatlichen intravitrealen Injektionen initiiert. Die weitere Behandlung erfolgt dann je nach genauem Wortlaut des Anwendungsgebiets in flexiblen Schemata oder in einem fixen Schema mit wiederholten Injektionen in festen Zeitabständen. Die flexiblen Schemata wurden in Studien und der klinischen Praxis mit dem Ziel untersucht, die Injektionshäufigkeit bedarfsgerecht anzupassen. Bei ihnen wird generell zwischen zwei Arten unterschieden.

- Pro re nata (PRN): nach Behandlungsinitiierung mit drei Injektionen im Abstand von einem Monat erfolgen monatliche Kontrollen. Eine erneute Injektion erfolgt nur bei funktionellem Befund (Verlust an Sehschärfe) oder morphologischem Befund (OCT) (32).
- Treat-and-Extend (T&E): nach Behandlungsinitiierung mit drei Injektionen im Abstand von einem Monat erfolgen regelmäßige Kontrollen mit zeitgleicher Injektion. Je nach Befund können die Behandlungsabstände dann verlängert (in der Regel um zwei bis vier Wochen), bei Bedarf auch wieder auf einen Mindestabstand verkürzt werden (33).

Gemäß Zulassung kommen für Ranibizumab und Aflibercept Treat-and-Extend-Schemata infrage (34, 35). Ein Wechsel zwischen den VEGF-Inhibitoren kann laut DOG bei ungenügendem morphologischen Effekt sinnvoll sein (10).

Therapeutischer Bedarf

Die nAMD ist weltweit der größte Risikofaktor für irreversiblen Visusverlust und nimmt weiter an Bedeutung zu. Um die Sehkraft zu erhalten, ist eine schnelle, umfassende und langanhaltende Flüssigkeitsreduktion im Auge nötig. Für den Therapieerfolg bei Behandlung mit den zu diesem Zweck zur Verfügung stehenden VEGF-Inhibitoren sind eine frühe Therapieinitiierung, häufige intravitreale Injektionen und häufige Kontrollen essenziell. In der Praxis kann dies nicht immer umgesetzt werden. Die häufigen Injektionen und Kontrollen verursachen für den Patienten und dessen Angehörige eine große zeitliche und logistische Belastung, weswegen Kontroll- und Behandlungstermine oft nicht eingehalten oder verspätet wahrgenommen werden (36-38). Einer retrospektiven Studie aus Deutschland zufolge waren nach einem Jahr bereits 32 % der Patienten nicht mehr therapieadhärent. Von diesen erschienen nur 69,9 % zu einem weiteren, aber verspäteten Termin. Die Behandlungslücken betragen bei diesen Patienten im Mittel 144,4 Tage (39). Zudem stellen der große Aufwand an Kontrollen und die hohe Anzahl an Injektionen mit den herkömmlichen pharmakologischen Therapeutika eine signifikante Belastung der Praxisabläufe, Patientenlogistik sowie des Gesundheitssystems dar (38, 40).

Die Unterbehandlung durch mangelnde Adhärenz und überlastete Praxisabläufe ist in der klinischen Praxis der nAMD-Therapie der größte Risikofaktor für einen unzureichenden Therapieerfolg und damit letztlich für einen Visusverlust. Die Zunahme der Erkrankungsschwere verschärft das Risiko der Unterbehandlung, die irreversible Schäden nach sich ziehen kann. Arzt und Patient benötigen daher eine innovative und effiziente Therapie, die schnell und langanhaltend die Flüssigkeit im Auge und die Anzahl der benötigten Injektionen reduziert.

Deckung des Bedarfs durch Brolucizumab

Brolucizumab ist speziell für den bestehenden therapeutischen Bedarf entwickelt worden. Es handelt sich um das einzelkettige Fragment eines monoklonalen Antikörpers gegen VEGF, das aus einem reinen Bindungskörper besteht und rasch in die Retina eindringt und therapeutische

Konzentrationen erreicht (41, 42). Aufgrund seiner Struktur und geringen Größe ist die Wirkstoffdichte in einer Injektion um ein Vielfaches höher als bei anderen VEGF-Inhibitoren, und es kann dadurch schneller und langanhaltender wirken.

Unter Brolucizumab wird bei Patienten mit nAMD eine sofortige und langanhaltende Flüssigkeitsreduktion erreicht. Ab der ersten Injektion zeigt Brolucizumab außerdem eine signifikante Überlegenheit in morphologischen Parametern. Der initiale Visusgewinn kann mit einer geringen Anzahl von Injektionen stabil gehalten werden. So ist auch nach einem Jahr bei über 50 % der Patienten ein Intervall von zwölf Wochen ausreichend zur weiteren Behandlung (43). Dadurch wird die Planbarkeit der Therapie erleichtert und die Belastung für die Patienten verringert. Das Sicherheitsprofil ist vergleichbar mit dem der anderen VEGF-Inhibitoren (44).

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Epidemiologie der nAMD wird in Deutschland nicht flächendeckend erhoben. Zudem liefern epidemiologische Studien zur AMD oftmals nur Informationen zur Häufigkeit der Früh- und der Spätform, wobei bei Letzterer oft nicht nach geographischer Atrophie und nAMD unterschieden wird. Im Folgenden wird ein Überblick gegeben über die verfügbaren Angaben zur Häufigkeit der AMD.

Angaben zur Prävalenz der AMD

Wong et al. haben auf Basis einer systematischen Literaturrecherche zur globalen Prävalenz und einer Metaanalyse die weltweite AMD-Prävalenz ermittelt (altersstandardisiert für die Gruppe der 45- bis 85-Jährigen). In die Analyse gingen Publikationen der Jahre 1989 bis 2013 ein. Ermittelt wurde eine AMD-Prävalenz von 12,34 % weltweit und von 18,25 % in Europa. Für die frühe AMD ergab sich eine Prävalenz von 11,33 % weltweit und von 14,43 % in Europa, für die späte AMD eine Prävalenz von 0,64 % weltweit und von 0,75 % in Europa (Tabelle 3-1) (21). Die höhere Prävalenz der AMD in Europa lässt sich möglicherweise durch eine verbesserte Diagnosestellung und höhere Lebenserwartung erklären, weniger durch eine tatsächlich größere Häufigkeit der Erkrankung an sich.

Die Prävalenz der frühen und der späten AMD nimmt erwartungsgemäß mit dem Alter zu. Der Anstieg ist besonders steil ab einem Alter von 75 Jahren. Eine Subgruppenanalyse lieferte Angaben zur Prävalenz der nAMD, die mit 0,46 % weltweit angegeben wird. Die Häufigkeit der nAMD unterscheidet sich zwischen den ethnischen Gruppen nicht. Angaben zu Unterschieden nach Geschlecht liegen auf Ebene der nAMD bei Wong et al. nicht vor (21).

Brandl et al. haben 2016 eine systematische Übersichtsarbeit veröffentlicht, die zum Ziel hatte, die Prävalenz der AMD für Deutschland zu ermitteln. In diese sind Studien aus Deutschland und Europa sowie Studien mit Probanden europäischer/kaukasischer Abstammung eingegangen. Im Detail waren dies:

- Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) (45)
- Rotterdam-Studie (RS) (46)
- Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES) Reykjavik Study (47)
- European Eye Study (EUREYE) (48)
- The Irish Longitudinal study on Ageing (TILDA) (49)
- Tromsø Eye Study (TES) (50)
- Beaver Dam Eye Study (BDES) (46)
- Melbourne Visual Impairment Project (MVIP) (51)
- Blue Mountains Eye Study (BMES) (46)

Die Prävalenzen der frühen AMD liegen auf Basis dieser Studien gemäß Zusammenfassung von Brandl et al. bei 6,1 % bis 24,1 %, die Prävalenzen der späten AMD bei 0,2 % bis 5,3 %. Die Angaben zu den einzelnen Studien waren dabei wie folgt: Die AMD-Klassifikation der Rotterdam-Studie aus den Niederlanden, die BDES-Studie aus den USA und die BMES-Studie aus Australien, alle drei lokale Erhebungen, wurden 2014 harmonisiert und vom Drei-Kontinente-Konsortium gemeinsam publiziert. Dabei ergaben sich aus der Rotterdam-Studie eine altersadjustierte Prävalenz von 17,4 % für die frühe AMD und von 1,6 % für die späte AMD. Aus der BDES-Studie wurde eine altersadjustierte Prävalenz von 20,3 % bzw. 1,8 % für die frühe bzw. späte AMD ermittelt. Für die BMES liegen die Prävalenzen entsprechend bei 12,8 % und 1,8 % (altersadjustiert) (46). Die AGES-Studie, eine lokale Erhebung aus Island, konnte eine Prävalenz von 21,3 % bzw. 5,3 % ermitteln (frühe bzw. späte AMD) (47). In der EUREYE-Studie wurde die Prävalenz der AMD an Zentren in sieben europäischen Ländern erhoben. Die Schätzungen ergaben 15,4 % für die frühe AMD und 3,3 % für die späte AMD (48). Die nationale irische Erhebung TILDA mit einer repräsentativen Kohorte ergab Prävalenzen von 6,1 % und 0,4 % für die frühe bzw. späte AMD (49). Bei der TES-Studie handelte es sich um eine lokale Erhebung aus Norwegen, die eine Prävalenz von 24,1 % für die frühe AMD und von 3,5 % für die späte AMD ermitteln konnte (50). Die MVIP-Studie war eine lokale Erhebung aus Australien. Sie liefert zur Prävalenz Schätzungen von 15,1 % bzw. 0,68 % für die frühe bzw. späte AMD (51). Dabei ist zu beachten, dass die genannten Studien sich in der Altersstruktur der Patienten deutlich unterscheiden (52). Die Prävalenzschätzungen der einzelnen Studien sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

Eine weitere europäische Erhebung (E3), teilweise basierend auf den Erhebungen, die auch bei Brandl et al. eingeflossen sind, gibt eine Prävalenz in Europa von 2,3 % bis 16,8 % für die frühe AMD und von 0,2 % bis 5,6 % für die späte AMD an (Tabelle 3-1). In der Altersgruppe 70 Jahre und älter liegt die Prävalenz in Europa für die frühe AMD bei 13,2 %; für die späte AMD bei 9,8 %. Die Prävalenz der AMD in Deutschland wird in der Publikation mit 2,3 % (frühe AMD) bzw. 0,2 % (späte AMD) angegeben (Altersgruppe 40 bis 74 Jahre, rohe Prävalenz) (53).

Darüber hinaus sind weitere lokale Erhebungen aus verschiedenen Ländern verfügbar. So wurden für das Vereinigte Königreich im Bridlington Eye Assessment Project (BEAP) bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren eine Prävalenz von 15,6 % für die frühe AMD und von 4,3 % für die späte AMD (geographische Atrophie und nAMD) ermittelt. Die Prävalenz der nAMD lag bei 1,84 % (Tabelle 3-1). Bei Patienten im Alter von 85 Jahren und darüber lag die Prävalenz der nAMD bei 5,46 % (54).

Aus der Baltimore Eye-Studie (USA) wurde eine altersstandardisierte Prävalenz der neovaskulären AMD von 1,82 % für die weiße Bevölkerung ermittelt. In der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen lag die Prävalenz bei 1,63 %, bei Personen im Alter von 80 Jahren und darüber bei 5,62 % (nicht altersstandardisiert) (55). Eine weitere US-Krankenversicherungsstudie mit Personen ab 65 Jahren basierend auf Medicare-Daten schätzte die Prävalenz der neovaskulären AMD auf 2,2 % (56). Klein et al. berichteten über eine prospektive Kohortenstudie in den USA und gaben dabei die Prävalenz der frühen AMD in der weißen Bevölkerung mit 4,8 % an, die der späten AMD mit 0,6 %. Auch hier konnte ein rapider Anstieg der Häufigkeit mit zunehmenden Alter beobachtet werden. In der Altersgruppe der 75- bis 84-Jährigen lag die Prävalenz bei 13,3 % bzw. 2,9 %. (57).

Angaben zur Prävalenz der AMD in Deutschland liefert die Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) der Universität Mainz, die auch in die Übersicht von Brandl et al. eingegangen ist. Die altersstandardisierte Prävalenz für die frühe AMD lag hier bei 11,9 %, für die späte bei 0,2 %. Die nAMD-Prävalenz wurde mit 0,1 % angegeben (Tabelle 3-1). Auch hier konnte eine zunehmende Prävalenz mit steigendem Alter beobachtet werden, sie lag in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen bei 0,7 % (späte AMD) bzw. 0,4 % (nAMD) (45). Zu dieser Erhebung ist jedoch zu sagen, dass die Altersgrenze mit 74 Jahren für die AMD; insbesondere die späte AMD, wohl zu niedrig angesetzt sein dürfte, da die Prävalenz ab der Altersgruppe 75 Jahre und älter stark ansteigt (52).

Weitere Angaben zur Prävalenz in Deutschland liefert die KORA-Age-Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) im Raum Augsburg. Die auf die bayerische Bevölkerung altersstandardisierte Prävalenz lag bei 11,35 % für die frühe AMD und bei 0,23 % für die späte AMD (Tabelle 3-1) bzw. bei 13,78 und 0,29 %, wenn eine Population ab 40 Jahren betrachtet wird. Ab einem Alter von 70 Jahren lag die Prävalenz (nicht altersstandardisiert) bei 26,3 % für die frühe Form und bei 1,9 % für die späte Form (58).

Die Study of Health in Pomerania (SHIP-Studie) liefert Daten zur Häufigkeit der AMD in einer Population in Vorpommern. Hier war eine frühe AMD bei 28,68 % der Studienteilnehmer zu beobachten, die späte AMD bei 0,43 % und die nAMD bei 0,27 % (59).

Tabelle 3-1: Erhebungen zur Prävalenz der AMD

Quelle	Land/ Region	Fallzahl	Alters- gruppe (Jahre)	Frühe AMD (%)	Späte AMD (%)	nAMD (%)
EUREYE, Augood 2006 (48)	Europa	4.753	≥ 65	15,4	3,3	k. A.
E3, Colijn 2017 (53)	Europa	42.080	≥ 40	2,3 – 16,8	0,2 – 5,6	k. A.
GHS, Korb 2014 (45)	Deutsch- land	4.340	35 – 74	11,9	0,2 (alters- standar- disiert)	0,1 (alters- standar- disiert)
KORA, Brandl 2016 (58)	Deutsch- land	2.546	25 – 74	10,9 11,34 (alters- standar- disiert)	0,2 0,23 (alters- standar- disiert)	k. A.
SHIP, Lüdtko 2019 (59)	Deutschland	1.854	29 – 79	28,68	0,43	0,27
RS, Klein 2014 (46)	Nieder- lande	6.251	55 – 98	17,4 (alters- adjustiert)	1,6 (alters- adjustiert)	k. A.
TILDA, Akuffo 2015 (49)	Irland	4.751	≥ 50	6,1	0,4	k. A.
BEAP, Wilde 2017 (54)	UK	3.475	≥ 65	15,6	4,3	1,84 %
TES, Erke 2014 (50)	Norwegen	2.631	65 – 87	24,1	3,5	k. A.
AGES, Jonasson 2011 (47)	Island	5.272	≥ 66	21,3	5,3	k. A.
BDES, Klein 2014 (46)	USA	4.771	43 – 86	20,3 (alters- adjustiert)	1,8 (alters- adjustiert)	k. A.
Duan 2007 (56)	USA	1.519.086	≥ 65	k. A.	k. A.	2,2
Klein 2006 (57)	USA	6.176	45 – 85	4,8	0,6	k. A.

Baltimore Eye Studie, Friedman 1999 (55)	USA	7.265	≥40	k. A.	k. A.	1,82 (alters-adjustiert)
MVIP, VanNewkirk 2000 (51)	Australien	4.345	≥ 40	15,1	0,68	k. A.
BMES, Klein 2014 (46)	Australien	3.583	≥ 49	12,8 (alters-adjustiert)	1,8 (alters-adjustiert)	k. A.

In den genannten Erhebungen zur Prävalenz in Deutschland bzw. weltweit konnte jeweils kein geschlechtsspezifischer Effekt gefunden werden. Einzige Ausnahme war die Auswertung der Medicare-Daten von Duan et al. aus den USA, in der die Häufigkeit der nAMD bei Frauen bei 2,3 % lag und bei Männern bei 1,7 %. Der Unterschied war statistisch signifikant (56).

Jedoch ist die Prävalenz altersabhängig. Wie zuvor bei der Darstellung der jeweiligen Studien aufgeführt, nimmt die Prävalenz mit steigendem Alter zu. Dabei ist ein fast sprunghafter Anstieg für die Gruppe der Personen ab 75 Jahre zu beobachten.

Berechnung der absoluten Prävalenz der späten AMD in Deutschland

Aus den zuvor dargestellten Erhebungen zur Prävalenz lassen sich absolute Angaben zur Prävalenz der nAMD in Deutschland nur näherungsweise ableiten. Die meisten Erhebungen betrachten lediglich ein eingeschränktes Alterssegment mit zumeist älteren Patienten (ab 65 Jahre und älter). Unter den Erhebungen aus den USA bzw. Australien sind zwar hinsichtlich der Altersstruktur relevante Populationen untersucht worden, die auch jüngere Patienten berücksichtigen, aufgrund der Unterschiede in der Bevölkerungsstruktur wird aber nur von einer eingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext ausgegangen. Die Studien aus den USA und Australien sowie die Studien, die nur Patienten ab 65 Jahren einschließen, werden daher nicht weiter berücksichtigt. Für die Ermittlung der Größe der Zielpopulation werden daher die Rotterdam-Studie und die Studien GHS, KORA, TILDA und SHIP herangezogen.

Die deutschen Erhebungen GHS und KORA geben altersstandardisierte Prävalenzen für die späte AMD von 0,2 % bzw. 0,23 % an (45, 58), die Erhebungen sind aber auf Personen bis maximal 74 bzw. 75 Jahre beschränkt. Ab diesem Alter steigt die Prävalenz jedoch sprunghaft an. Die GHS und die KORA-Studie dürften die tatsächliche Prävalenz daher deutlich unterschätzen. Als untere Grenze zur Ermittlung der Patientenzahlen wird daher die Angabe zur späten AMD aus der GHS (0,2 %) angenommen.

Altersstandardisierte Prävalenzen sind aus der Rotterdam-Studie (RS) verfügbar. Diese deckt das Alterssegment von 55 bis 98 Jahre ab und dürfte eine zuverlässige Schätzung geben. In die Berechnungen zur aktuellen Prävalenz der nAMD in Deutschland wird daher auch die Rotterdam-Studie einbezogen, da von einer Übertragbarkeit auf den deutschen

Versorgungskontext ausgegangen wird. Die Prävalenz der späten AMD wird in der Rotterdam-Studie mit 1,6 % angegeben (46). Unter Verwendung dieses Werts als obere Grenze ergibt sich eine Spanne für die absolute Prävalenz der späten AMD in Deutschland von 166.038 bis 1.328.307 Patienten (Tabelle 3-2). Die Erhebungen zur Prävalenz der TILDA-Studie aus Irland sowie der SHIP-Studie aus Deutschland decken das relevante Alterssegment ebenfalls gut ab (50 Jahre und älter in TILDA; 29 bis 79 Jahre in SHIP). Die Prävalenz der späten AMD wird auf 0,4 % bzw. 0,43 % geschätzt (49, 59). Beide Werte liegen innerhalb der zur Berechnung angewendeten unteren und oberen Grenze.

Berechnung der absoluten Prävalenz der nAMD in Deutschland

Von den relevanten Studien liefern nur die GHS und die SHIP-Studie Angaben zum Anteil der nAMD an der späten AMD. Aus der GHS ist zu entnehmen, dass der Anteil der nAMD an der späten AMD etwa 50 % beträgt (Prävalenz späte AMD: 0,2 %; Prävalenz nAMD: 0,1 %). Die SHIP-Studie lässt einen Anteil von 63 % annehmen (Prävalenz späte AMD: 0,43 %; Prävalenz nAMD: 0,27 %). Zur Ermittlung der absoluten Prävalenz der nAMD wird der Mittelwert aus beiden Angaben von 57 % angewendet. Daraus ergibt sich eine Spanne von 94.642 bis 757.135 Patienten mit nAMD in Deutschland (Tabelle 3-2).

Da bei einem Teil der Patienten beide Augen betroffen sind, wird außerdem die absolute Anzahl von nAMD-betroffener Augen errechnet. Aus einer Meta-Analyse von Wong et al. aus dem Jahr 2008 ergibt sich, dass bei 27,2 % der Patienten mit nAMD beide Augen betroffen sind (23). Die Anzahl der betroffenen Augen in Deutschland errechnet sich also durch Multiplikation der Anzahl der nAMD-Patienten mit dem Faktor 1,27, sodass von 120.195 bis 961.562 Augen ausgegangen werden kann (Tabelle 3-2).

Die Breite der ermittelten Spanne unterstreicht die große Unsicherheit, die der Ermittlung der absoluten Patientenzahlen zugrunde liegt.

Tabelle 3-2: Absolute Prävalenz der nAMD in Deutschland im Jahr 2018

	Deutsche Bevölkerung (Stand: 31.12.2018)	Relative Prävalenz der späten AMD	Absolute Prävalenz der späten AMD	Absolute Prävalenz nAMD-Patienten (57% der späten AMD) ^a	Absolute Prävalenz nAMD-betroffener Augen (27 % mit zwei betroffenen Augen) ^b
Untere Grenze	83.019.213	0,2 % (GHS)	166.038	94.642	120.195
Obere Grenze	83.019.213	1,6 % (RS)	1.328.307	757.135	961.562
Mittelwert			747.173	425.888	540.878
a: Mittelwert aus den Studien GHS (45) und SHIP (59). b: Angabe aus Wong et al. (21).					

Angaben zur Inzidenz der nAMD in Deutschland

In Deutschland wurden bisher keine Inzidenzen erhoben. Näherungsweise werden die Inzidenzen für Deutschland auf Basis der Schätzungen der Rotterdam-Studie angegeben. Hierbei ist zu beachten, dass die Daten noch auf der nicht-harmonisierten Klassifikation der AMD-Stadien beruhen. Die in den vorherigen Abschnitten zitierten Angaben der Rotterdam-Studie bezogen sich auf die 2014 veröffentlichten harmonisierten Auswertungen des Drei-Kontinente-Konsortiums (46). Angaben zu Inzidenzen wurden dort aber nicht veröffentlicht. Daher wird auf die Vorgängerpublikation von Van Leuwen et al. aus dem Jahr 2003 Bezug genommen (60) (Tabelle 3-3). Die Inzidenz zeigt wie die Prävalenz eine starke Altersabhängigkeit.

Tabelle 3-3: Inzidenz der nAMD in Deutschland 2018

Alterssegment (Jahre)	Deutsche Bevölkerung (Stand: 31.12.2018) ^a	Relative Inzidenz der nAMD pro 1.000 Personenjahre ^b	Absolute Inzidenz der nAMD pro Jahr
55 – 59	6.598.218	0,0	0
60 – 64	5.493.914	0,2	1.099
65 – 69	4.808.497	0,3	1.443
70 – 74	3.596.545	1,3	4.676
75 – 79	4.089.384	2,5	10.223
≥ 80	5.389.106	3,6	19.401
Insgesamt	29.975.664	1,1	32.973

a: Statistisches Bundesamt (61).
b: Rotterdam-Studie (60).

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 die Angabe von Quellen.

Insgesamt wird aufgrund der sich verändernden Altersstruktur der Bevölkerung mit einer wachsenden Zahl an Über-75-Jährigen von einem Anstieg der Prävalenz ausgegangen. Dies betrifft aufgrund der Altersstruktur vor allem die Spätformen der AMD und damit die hier relevante nAMD.

Eine dänische Schätzung geht von einem Anstieg der absoluten Prävalenz der nAMD in Dänemark von 33.000 im Jahr 2020 auf 48.000 im Jahr 2030 aus. Dies entspricht einem Anstieg um etwa 45 % (62). Colijn et al. projizieren auf Basis der europäischen Erhebungsdaten ein

Anwachsen der Prävalenz der späten AMD um etwa 44 % von 2,7 Millionen im Jahr 2013 auf 3,9 Millionen im Jahr 2040. Die absolute Prävalenz der frühen AMD bleibt gemäß den Autoren gleich (15 vs. 14,9 Millionen) (53).

Bei einer entsprechend der dänischen Schätzung angenommenen gleichförmigen Zunahme um 45 % über zehn Jahre, würde sich die Anzahl der nAMD-Patienten bzw. der nAMD-betroffenen Augen pro Jahr um 3,8 % erhöhen. Gemäß der Schätzung von Colijn et al. würde der jährliche Anstieg etwa 1,4 % betragen (Tabelle 3-4). Das Anwachsen dürfte größtenteils auf die steigende Lebenserwartung zurückzuführen sein. Möglicherweise erhöht sich durch eine weitere Verbesserung und Ausweitung der präventiven Diagnostik auch die Inzidenz. Schätzungen dazu sind jedoch der Literatur nicht zu entnehmen.

Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz der nAMD in Deutschland ab 2018

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
nAMD-Patienten (Anstieg 1,4 % / Jahr)	425.888	431.850	437.896	444.027	450.243	456.546
nAMD-Patienten (Anstieg 3,8 % / Jahr)	425.888	442.072	458.871	476.308	494.408	513.196

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Brolucizumab	Patienten: 425.888 [Min 94.642; Max 757.135]	Patienten: 383.300 [Min 85.178; Max 681.422]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 Herleitung der Anzahl der Patienten mit nAMD in Deutschland wurde ausführlich in Abschnitt 3.2.3 beschrieben und ist in einer Excel-Datei dokumentiert (63). Es ergibt sich eine gesamte Prävalenz von 425.888 Patienten (Tabelle 3-2). Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt sich unter Anwendung des GKV-Anteils in der Bevölkerung unter der Annahme, dass es keine strukturellen Unterschiede zwischen GKV und PKV mit Relevanz für die Prävalenz gibt. Der GKV-Anteil ermittelt sich aus der Zahl der GKV-Versicherten im Jahr 2018 (72.781.000; aktuellste verfügbare Angabe) und der Gesamtbevölkerung mit Stand 31. Dezember 2018 (83.019.200; aktuellster Stand, für den auch Angaben nach Altersklassen vorliegen) und liegt somit 2018 bei 90,0 % (61, 64).

Pro Jahr wird näherungsweise von 32.973 Neuerkrankungen ausgegangen. Bei einem GKV-Anteil von 90,0 % entspricht dies 29.676 Neuerkrankungen von GKV-Patienten pro Jahr.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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
Brolucizumab	Erwachsene Patienten mit neovaskulärer (feuchter) AMD	Nicht belegt	Patienten: 383.300 [Min 85.178; Max 681.422]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da keine relevanten Daten zur Nutzenbewertung vorliegen (siehe Modul 4), ist der Zusatznutzen im relevanten Anwendungsgebiet nicht belegt.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 den Abschnitt 3.2 wurden unsystematische Literaturrecherchen zum Erkrankungsbild der AMD, zum therapeutischen Bedarf sowie zur Prävalenz und Inzidenz der AMD in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE sowie in der firmeneigenen Datenbank durchgeführt.

Angaben zum Bevölkerungsstand wurden den veröffentlichten Daten des Statistischen Bundesamtes entnommen. Angaben zur Anzahl der GKV-versicherten Personen wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen.

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. Yonekawa Y, Kim IK. Clinical characteristics and current treatment of age-related macular degeneration. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2015;5(1):a017178.
2. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR, Beckman Initiative for Macular Research Classification C. Clinical classification of age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2013;120(4):844-51.
3. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. Neuron. 2012;75(1):26-39. Epub 2012/07/17.
4. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 2007;114(2):253-62. Epub 2007/02/03.
5. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Brill JV, Greene LS, Heggen CL. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. 2018;24(2-a Suppl):S3-S15.
6. Rashno A, Nazari B, Koozekanani DD, Drayna PM, Sadri S, Rabbani H, Parhi KK. Fully-automated segmentation of fluid regions in exudative age-related macular degeneration subjects: Kernel graph cut in neutrosophic domain. PLOS ONE. 2017;12(10):e0186949.
7. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). British Journal of Ophthalmology. 2014;98(9):1144-67.
8. Bhisitkul RB, Desai SJ, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Fellow Eye Comparisons for 7-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated AMD Subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study). Ophthalmology. 2016;123(6):1269-77.
9. Muether PS, Hoerster R, Hermann MM, Kirchhof B, Fauser S. Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2013;251(2):453-8.
10. DOG, Retinologische Gesellschaft, BVA. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. 2014. Abrufbar unter:

[http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie bei der neovask Therapeut Strategie.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie%20bei%20der%20neovask%20Therapeut%20Strategie.pdf).

11. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*. 2016;50:1-24.
12. van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *The Journal of Pathology*. 2014;232(2):151-64.
13. Gess AJ, Fung AE, Rodriguez JG. Imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Seminars in ophthalmology*. 2011;26(3):225-33. Epub 2011/05/26.
14. Kalloniatis ML, C. Light and Dark Adaptation: Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 2005. Abrufbar unter: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11525/.
15. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728-38.
16. McClure M, Hart P, Jackson A, Stevenson M, Chakravarthy U. Macular degeneration: do conventional measurements of impaired visual function equate with visual disability? *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84(3):244-50.
17. de Jong PT. Age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2006;355(14):1474-85. Epub 2006/10/06.
18. Sahel J-A, Bandello F, Augustin A, Maurel F, Negrini C, Berdeaux GH, Group MS. Health-related quality of life and utility in patients with age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 2007;125(7):945-51.
19. Cruess A, Zlateva G, Xu X, Rochon S. Burden of illness of neovascular age-related macular degeneration in Canada. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2007;42(6):836-43.
20. Tsilimbaris MK, Lopez-Galvez MI, Gallego-Pinazo R, Margaron P, Lambrou GN. Epidemiological and Clinical Baseline Characteristics as Predictive Biomarkers of Response to Anti-VEGF Treatment in Patients with Neovascular AMD. *Journal of ophthalmology*. 2016;2016:4367631. Epub 2016/04/14.
21. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(2):e106-e16.
22. Lang G. Altersbedingte Makuladegeneration *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2003;220:R1-16.
23. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrback K, Probst C, Sledge I. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116-26.
24. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(6):912-8. Epub 1982/06/01.
25. Stevens TS, Bressler NM, Maguire MG, Bressler SB, Fine SL, Alexander J, Phillips DA, Margherio RR, Murphy PL, Schachat AP. Occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. A natural history study. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(3):345-50. Epub 1997/03/01.
26. Pieramici DJ, Bressler SB. Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularization in the fellow eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998;9(3):38-46.

27. Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, Hillis A, Murphy RP, Olk RJ, Patz A. Natural Course of Choroidal Neovascular Membranes Within the Foveal Avascular Zone in Senile Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 1982;93(2):157-63.
28. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(5):694-701. Epub 1986/05/01.
29. American Academy of Ophthalmology nAMD Treatment Guidelines. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern Guidelines. 2015. Abrufbar unter: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>.
30. Alfredo G-L, Gianfranco C, Zarranz-Ventura J, Aurora A-V. Optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *AMD Book2017*.
31. Sandhu SS, Talks SJ. Correlation of optical coherence tomography, with or without additional colour fundus photography, with stereo fundus fluorescein angiography in diagnosing choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(8):967-70. Epub 2005/07/19.
32. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW, Jr., Esquiabro M. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):566-83. Epub 2007/03/28.
33. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology*. 2018;125(1):57-65.
34. Bayer. Fachinformation Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Stand: 05/2019). 2019.
35. Novartis. Fachinformation Lucentis Fertigspritze (Stand: 10/2019). 2019.
36. Wolf A, Kampik A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2014;252(4):647-55. Epub 2014/01/16.
37. Mueller S, Agostini H, Ehlken C, Bauer-Steinhusen U, Hasanbasic Z, Wilke T. Patient Preferences in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Discrete Choice Experiment. *Ophthalmology*. 2016;123(4):876-83. Epub 2016/01/19.
38. Mantel I. Optimizing the Anti-VEGF Treatment Strategy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: From Clinical Trials to Real-Life Requirements. *Translational vision science & technology*. 2015;4(3):6. Epub 2015/06/13.
39. Ehlken C, Helms M, Bohringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2018;12:13-20. Epub 2018/01/18.
40. Reeves BC, Scott LJ, Taylor J, Harding SP, Peto T, Muldrew A, Hogg RE, Wordsworth S, Mills N, O'Reilly D, Rogers CA, Chakravarthy U. Effectiveness of Community versus Hospital Eye Service follow-up for patients with neovascular age-related macular degeneration with quiescent disease (ECHOES): a virtual non-inferiority trial. *BMJ Open*. 2016;6(7):e010685.
41. Escher D, Schmidt A, Steiner P. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. *EURETINA congress, 17-20 Sep 2015; Nice, France*. 2015.
42. Nimz E, Van't Land C, Yáñez J, Chastain J, editors. Intraocular and systemic pharmacokinetics of brolocizumab (RTH258) in nonhuman primates. *ARVO* 2016; 2016.

43. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG, Hawk, Investigators HS. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2019.
44. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, Singerman L. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296-304.
45. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I, Wild PS, Pfeiffer N, Mirshahi A. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: Results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014;252(9):1403-11.
46. Klein R, Meuer SM, Myers CE, Buitendijk GH, Rochtchina E, Choudhury F, de Jong PT, McKean-Cowdin R, Iyengar SK, Gao X, Lee KE, Vingerling JR, Mitchell P, Klaver CC, Wang JJ, Klein BE. Harmonizing the classification of age-related macular degeneration in the three-continent AMD consortium. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21(1):14-23.
47. Jonasson F, Arnarsson A, Eiriksdottir G, Harris TB, Launer LJ, Meuer SM, Klein BE, Klein R, Gudnason V, Cotch MF. Prevalence of age-related macular degeneration in old persons: Age, Gene/environment Susceptibility Reykjavik Study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):825-30.
48. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Bentham G, Rahu M, Vioque J, Young IS, Fletcher AE. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):529-35.
49. Akuffo KO, Nolan J, Stack J, Moran R, Feeney J, Kenny RA, Peto T, Dooley C, O'Halloran AM, Cronin H, Beatty S. Prevalence of age-related macular degeneration in the Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(8):1037-44.
50. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjolie AK, Lindekleiv H, Njolstad I. Cardiovascular risk factors associated with age-related macular degeneration: the Tromso Study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(7):662-9.
51. VanNewkirk MR, Nanjan MB, Wang JJ, Mitchell P, Taylor HR, McCarty CA. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1593-600.
52. Brandl C, Stark KJ, Wintergerst M, Heinemann M, Heid IM, Finger RP. [Epidemiology of age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie*. 2016;113(9):735-45.
53. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, Cougnard-Gregoire A, Merle BMJ, Korb C, Erke MG, Bron A, Anastasopoulos E, Meester-Smoor MA, Segato T, Piermarocchi S, de Jong P, Vingerling JR, Topouzis F, Creuzot-Garcher C, Bertelsen G, Pfeiffer N, Fletcher AE, Foster PJ, Silva R, Korobelnik JF, Delcourt C, Klaver CCW, consortium E-R, European Eye Epidemiology c. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1753-63.
54. Wilde C, Poostchi A, Mehta RL, MacNab HK, Hillman JG, Vernon SA, Amoaku WM. Prevalence of age-related macular degeneration in an elderly UK Caucasian population-The Bridlington Eye Assessment Project: a cross-sectional study. *Eye (Lond)*. 2017;31(7):1042-50.
55. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore eye survey. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1049-55.

56. Duan Y, Mo J, Klein R, Scott IU, Lin H-M, Caulfield J, Patel M, Liao D. Age-Related Macular Degeneration Is Associated with Incident Myocardial Infarction among Elderly Americans. *Ophthalmology*. 2007;114(4):732-7.
57. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, Burke G, Saad MF, Jacobs DR. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in 4 Racial/Ethnic Groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(3):373-80.
58. Brandl C, Breinlich V, Stark KJ, Enzinger S, Assenmacher M, Olden M, Grassmann F, Graw J, Heier M, Peters A, Helbig H, Kuchenhoff H, Weber BH, Heid IM. Features of Age-Related Macular Degeneration in the General Adults and Their Dependency on Age, Sex, and Smoking: Results from the German KORA Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167181.
59. Ludtke L, Jurgens C, Ittermann T, Volzke H, Tost F. Age-Related Macular Degeneration and Associated Risk Factors in the Population-Based Study of Health in Pomerania (SHIP-Trend). *Med Sci Monit*. 2019;25:6383-90.
60. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):519-26.
61. Genesis-Online-Datenbank. Abfrage zum Bevölkerungsstand am 07.09.2019 [Online-Datenbank]. 2019 [Abgerufen am 07.09.2019]. Abrufbar unter: www.genesis.destatis.de.
62. Sedeh FB, Scott DAR, Subhi Y, Sorensen TL. Prevalence of neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy in Denmark. *Dan Med J*. 2017;64(11).
63. Novartis. Herleitung der Patientenzahlen (Excel-Datei). 2020.
64. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2019 [Zuletzt aktualisiert Juli 2019; abgerufen am 20.08.2019]; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-7 bis 3-14 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3.2). 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 3-7: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brolucizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 5 – 7 Folgejahre: 1 – 6	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 3 – 6	1
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 7 – 12 Folgejahre: 1 – 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 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Brolucizumab

Brolucizumab wird in einer Dosierung von 6 mg als intravitreale Injektion verabreicht. Die Injektionen erfolgen in der Upload-Phase dabei monatlich für die ersten drei Gaben. Das Behandlungsintervall wird danach je nach Krankheitsaktivität auf zwei oder drei Monate verlängert. Zur Festlegung des Behandlungsintervalls wird vier Monate nach Behandlungsbeginn (also zwei Monate nach der dritten Injektion) eine Bewertung der Krankheitsaktivität empfohlen. Liegt bei dieser Bewertung keine Aktivität vor, kann eine Injektion zwei Monate nach dem Upload ausbleiben und stattdessen im Folgenden gleich eine Behandlungsfrequenz mit einer Injektion alle drei Monate erwogen werden. Liegt Krankheitsaktivität vor, sollte alle zwei Monate behandelt werden. Die Behandlungsintervalle können nach ärztlichem Ermessen weiter individualisiert werden (1). Das bedeutet, dass die Intervalle von Injektion zu Injektion jeweils erweitert werden können oder bei Bedarf wieder verkürzt werden können. Das Behandlungsintervall von zwei Monaten nach dem Upload bildet die untere Grenze des zeitlichen Injektionsabstandes, da laut Fachinformation bei Krankheitsaktivität ein Intervall von zwei Monaten vorgesehen ist. Damit wären mindestens fünf Injektionen und maximal sieben im ersten Behandlungsjahr nötig. Die Anzahl der Behandlungen in den Folgejahren beläuft sich bei weiterer Ausweitung der Intervalle (entsprechend der Nutzenbewertung zu Aflibercept (2)) auf mindestens eine Injektion; bei

maximal möglicher Verkürzung des Behandlungsintervalls auf zwei Monate sind in den Folgejahren maximal sechs Injektionen nötig (Abbildung 2).

Aflibercept

Für die Behandlung der nAMD beträgt die empfohlene Dosierung von Aflibercept 2 mg pro Gabe als intravitreale Injektion. Die Behandlung mit Aflibercept wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert. Das Behandlungsintervall wird danach auf zwei Monate verlängert. Der Arzt kann basierend auf dem funktionellen oder morphologischen Befund das zweimonatige Behandlungsintervall aufrechterhalten oder entsprechend einem „Treat-and-Extend“-Schema weiter verlängern. Dabei werden die Injektionsintervalle in zwei- oder vierwöchigen Schritten verlängert, um eine stabile Funktion und Morphologie aufrechtzuerhalten. Wenn sich der funktionelle oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall während der ersten zwölf Monate der Behandlung entsprechend verkürzt werden. Es sollte jedoch mindestens zwei Monate betragen. Behandlungsintervalle von mehr als vier Monaten zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht, es wird daher von einem maximalen Behandlungsintervall von vier Monaten ausgegangen (3). Die Anzahl der Behandlungen im ersten Jahr beläuft sich damit auf sechs bis sieben, in den Folgejahren auf drei bis sechs (Abbildung 2).

Ranibizumab

Die empfohlene Dosis für Ranibizumab beträgt 0,5 mg, verabreicht als intravitreale Injektion. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens vier Wochen betragen. Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat, bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind. Es können initial drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen notwendig sein (4).

Anschließend sollten die Kontroll- und Behandlungsintervalle auf Basis der gemessenen Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien vom Arzt festgelegt werden. Sobald der maximale Visus erreicht ist und keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, können die Behandlungsintervalle schrittweise verlängert werden, jedoch um maximal zwei Wochen auf einmal („Treat-and-Extend“-Schema). Bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität sollte das Intervall entsprechend verkürzt werden (4). Im ersten Jahr wird daher von sieben bis zwölf Behandlungen ausgegangen. In den Folgejahren sind jeweils eine (bei weiterer Ausweitung der Intervalle) bis zwölf Injektionen nötig (Abbildung 2).

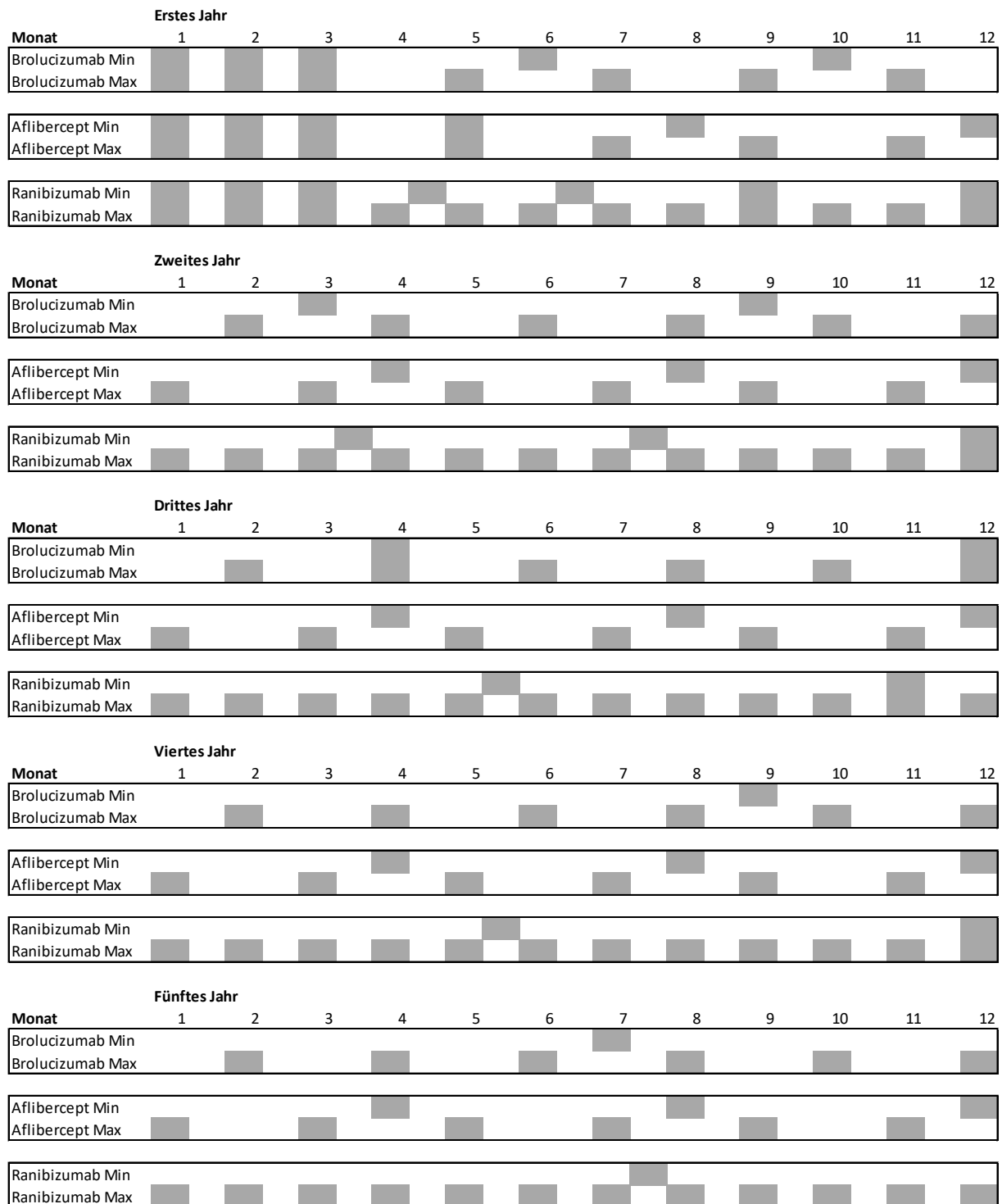


Abbildung 2: Minimale und maximale Injektionshäufigkeit im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brolucizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 5 – 7 Folgejahre: 1 – 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 3 – 6
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 7 – 12 Folgejahre: 1 – 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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-9: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brolucizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Erstes Jahr: 5 – 7 Folgejahre: 1 – 6	6 mg (1 Packung)	Erstes Jahr: 5 – 7 × 6 mg (5 – 7 Packungen) Folgejahre: 1 – 6 × 6 mg (1 – 6 Packungen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 3 – 6	2 mg (1 Packung)	Erstes Jahr: 6 – 7 × 2 mg (6 – 7 Packungen) Folgejahre: 3 – 6 × 2 mg (3 – 6 Packungen)
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Erstes Jahr: 7 – 12 Folgejahre: 1 – 12	0,5 mg (1 Packung)	Erstes Jahr: 7 – 12 × 0,5 mg (7 – 12 Packungen) Folgejahre: 1 – 12 × 0,5 mg (1 – 12 Packungen)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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).

Die Dosierung pro Injektion liegt bei Brolucizumab bei 6 mg, bei Aflibercept bei 2 mg und bei Ranibizumab bei 0,5 mg. Dies entspricht jeweils einer Packung des Fertigarzneimittels. Der Jahresverbrauch ergibt sich aus der Häufigkeit der Behandlungen pro Jahr, bei der jeweils eine Injektion in der empfohlenen Dosierung gegeben wird, also eine Packung pro Behandlung.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Brolucizumab 120 mg/ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze	1.136,28	1.072,21 [1,77 ^a ; 62,30 ^b ; 0 ^c ; 0 ^d]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Aflibercept 40 mg/ml, Injektionslösung	1.099,14	1.037,13 [1,77 ^a ; 60,24 ^b ; 0 ^c ; 0 ^d]
Ranibizumab 10 mg/ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze	1.263,02	1.191,93 [1,77 ^a ; 69,32 ^b ; 0 ^c ; 0 ^d]
Ranibizumab 10 mg/ml, Injektionslösung	1.263,02	1.191,93 [1,77 ^a ; 69,32 ^b ; 0 ^c ; 0 ^d]
a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung. b: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, nicht festbetragsgebundene, nicht patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer bzw. Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 2 SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, nicht festbetragsgebundene, patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.		

c: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium).
d: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3b SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer, sogenannter Generikaabschlag.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Darreichungsform und Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 1. Januar 2020) (5).

Für das zu bewertende Arzneimittel Brolocizumab ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte für die in Tabelle 3-10 aufgelistete Darreichungsform und Packungsgröße wie angegeben.

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien Aflibercept bzw. Ranibizumab nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnen sich für die in Tabelle 3-10 aufgelisteten Darreichungsformen und Packungsgrößen wie angegeben.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 Fachinformation 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 3.2). 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brolucizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Intravitreale Injektion	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 5 – 7 Folgejahre: 1 – 6
		Postoperative Kontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 5 – 7 Folgejahre: 1 – 6
		Funktionelle Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 5 – 7 Folgejahre: 1 – 6
		Morphologische Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 5 – 7 Folgejahre: 1 – 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	Intravitreale Injektion	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 3 – 6
		Postoperative Kontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 3 – 6
		Funktionelle Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 3 – 6
		Morphologische Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 3 – 6

Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Intravitreale Injektion	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 7 – 12 Folgejahre: 1 – 12
		Postoperative Kontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 7 – 12 Folgejahre: 1 – 12
		Funktionelle Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 7 – 12 Folgejahre: 1 – 12
		Morphologische Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 7 – 12 Folgejahre: 1 – 12

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Anwendung von Brolucizumab, Aflibercept und Ranibizumab fallen jeweils die gleichen GKV-Zusatzleistungen an. Sie werden im Folgenden für alle drei Wirkstoffe gemeinsam beschrieben.

Intravitreale Injektion des Medikaments

Sowohl Brolucizumab als auch Aflibercept und Ranibizumab werden intravitreal appliziert. Die Kosten der intravitrealen Medikamenteneingabe fallen somit bei jeder Behandlung an.

Postoperative Kontrollen

Die Anwendung von Brolucizumab, Aflibercept und Ranibizumab erfordert jeweils postoperative Kontrollen, insbesondere des Augeninnendrucks direkt nach Applikation. So soll unmittelbar nach der Anwendung von Aflibercept ein potenzieller Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Angemessen sind laut Fachinformation eine Überprüfung der Perfusion des Sehnervenkopfes oder eine Tonometrie (3). Auch in den jeweiligen Fachinformationen von Ranibizumab und Brolucizumab wird auf die Notwendigkeit der Kontrolle des Augeninnendrucks und der Perfusion der Durchtrittsstelle des Nervus opticus hingewiesen (1, 4). Laut Fachinformation von Ranibizumab ist eine postoperative Kontrolle von bis zu einer Woche nötig, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen (4).

Regelmäßige funktionelle und morphologische Befundkontrollen

Unter Behandlung mit Brolucizumab, Aflibercept und Ranibizumab fallen jeweils regelmäßige Befundkontrollen an. Diese finden in der Regel in Vorbereitung zum Injektionstermin statt,

da auf Basis des Befunds eine ärztliche Entscheidung über das nachfolgende Behandlungsintervall getroffen wird. Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist in der Regel nicht notwendig, kann aber nach Ermessen des Arztes erfolgen. Die Häufigkeit der Befundkontrollen richtet sich daher nach der Anwendungshäufigkeit des jeweiligen Medikaments und dem ärztlichen Ermessen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird vereinfachend davon ausgegangen, dass die Befundkontrollen jeweils nur in Vorbereitung zum Injektionstermin stattfinden.

Die Befundkontrollen umfassen gemäß der jeweiligen Fachinformationen eine Visuskontrolle und die Untersuchung morphologischer Kriterien, die in der Praxis durch eine optische Kohärenztomographie erfolgt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<u>Intravitreale Medikamenteneingabe, rechtes/linkes Auge</u> GOP 31371/31372 (niedergelassener Bereich) oder GOP 36371/36372 (belegärztlicher Bereich)	184,91 / 184,91 oder 88,67 / 88,67
<u>Intravitreale Medikamenteneingabe, beidseitig</u> GOP 31373 (niedergelassener Bereich) oder GOP 36373 (belegärztlicher Bereich)	243,47 oder 117,01
<u>Postoperative Kontrollen/Behandlung</u> GOP 31716 oder 31717: Postoperative Behandlung durch konservativen Augenarzt oder durch den Operateur	24,06 oder 17,47
Zusatzpauschale GOP 06334/06335	14,17
Summe postoperative Kontrollen	∑ 31,64 – 38,23
<u>Funktionelle Befundkontrolle (Visuskontrolle)</u> In fachärztlicher Grundpauschale enthalten	0,00
<u>Morphologische Befundkontrolle mittels OCT</u> GOP 06338/06339	43,84
Die OPS-Ziffer 5-156.9 umfasst die intravitreale Medikamenteneingabe (GOP 31371,-2,-3 bzw. 36371,-2,-3), die ausführliche Nachbehandlung bei besonderer Begründung (GOP 31502 bzw. 36502), die postoperative Behandlung (GOP 31716 bzw. 31717) und die Narkose bei besonderer Begründung (GOP 31821 bzw. 36821).	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß jeweiliger Fach- oder Gebrauchsinformation wurden offiziellen Quellen entnommen. So ergeben sich die Werte zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab in der Fassung mit Wirkung zum 1. Januar 2020 (6). Die Kosten für zusätzlich notwendige ärztliche oder labortechnische GKV-Leistungen ergeben sich entsprechend des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs in der aktuell gültigen Fassung (6) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,9871 Cent je Punkt für das Jahr 2020 (7).

Intravitreale Medikamenteneingabe

Bei der Abrechnung der intravitrealen Medikamenteneingabe wird unterschieden zwischen der Applikation am rechten bzw. linken Auge bzw. der beidseitigen Behandlung. Außerdem wird unterschieden zwischen der Applikation durch einen niedergelassenen Arzt und der belegärztlichen Behandlung.

Für die Anwendung im niedergelassenen Bereich gelten folgende EBM-Ziffern:

- GOP 31371: Intravitreale Medikamenteneingabe, rechts (184,91 Euro; 1683 Punkte)
- GOP 31372: Intravitreale Medikamenteneingabe, links (184,91 Euro; 1683 Punkte)
- GOP 31373: Intravitreale Medikamenteneingabe, an beiden Augen (243,47 Euro; 2216 Punkte)

Für die Anwendung im belegärztlichen Bereich gelten folgende EBM-Ziffern:

- GOP 36371: Intravitreale Medikamenteneingabe, rechts (88,67 Euro; 807 Punkte)
- GOP 36372: Intravitreale Medikamenteneingabe, links (88,67 Euro; 807 Punkte)
- GOP 36373: Intravitreale Medikamenteneingabe, an beiden Augen (117,01 Euro; 1065 Punkte)

Zur weiteren Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die einseitige Anwendung zugrunde gelegt und die Anwendung im niedergelassenen bzw. belegärztlichen Bereich wird als Spanne berücksichtigt.

Postoperative Kontrollen/Behandlung

Bei Überweisung zum konservativen Augenarzt sind die notwendigen postoperativen Kontrollen über die GOP 31716 (24,06 Euro; 219 Punkte) abrechnungsfähig. Übernimmt der Operateur selbst die postoperative Behandlung, kann über die GOP 31717 (17,47 Euro; 159 Punkte) abgerechnet werden. Die unterschiedlichen Vergütungen je nach Behandler gehen als Spanne in die Berechnung der Jahrestherapiekosten ein.

Außerdem kann die Zusatzpauschale für die Betreuung eines Patienten nach Durchführung einer intravitrealen Medikamenteneingabe pro Auge abgerechnet werden (GOP 06334/06335; je 14,17; je 129 Punkte).

Funktionelle Befundkontrollen (Visuskontrollen)

Die Visuskontrolle ist in der fachärztlichen Grundpauschale bereits enthalten. Sie beträgt pro Quartal 14,17 Euro (GOP 06211; 129 Punkte) für Versicherte zwischen dem sechsten und 59. Lebensjahr bzw. 16,48 Euro (GOP 06212; 150 Punkte) für Versicherte ab dem 60. Lebensjahr. Da diese Grundpauschale unabhängig von der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. den zweckmäßigen Vergleichstherapien anfällt, wird sie in den Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Für die Visuskontrolle fallen also keine weiteren Kosten an.

Morphologische Befundkontrollen

Die Kosten für die morphologische Befundkontrolle mittels OCT ist seit 1. Oktober 2019 über die GOP 06338 bzw. 06339 abrechnungsfähig. Die Vergütung beträgt pro Untersuchung 399 Punkte bzw. 43,84 Euro.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brolucizumab	Erwachsene mit nAMD	Im ersten Jahr	
		Intravitreale Injektion	443,35 – 1.294,37
		Postoperative Kontrollen	158,20 – 267,61
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	219,20 – 306,88

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
		In den Folgejahren	
		Intravitreale Injektion	88,67 – 1.109,46
		Postoperative Kontrollen	31,64 – 267,61
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	43,84 – 263,04
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aflibercept	Erwachsene mit nAMD	Im ersten Jahr	
		Intravitreale Injektion	532,02 – 1.294,37
		Postoperative Kontrollen	189,84 – 229,38
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	263,04 – 306,88
		In den Folgejahren	
		Intravitreale Injektion	266,01 – 1.109,46
		Postoperative Kontrollen	94,92 – 229,38
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	131,52 – 263,04
Ranibizumab	Erwachsene mit nAMD	Im ersten Jahr	
		Intravitreale Injektion	620,69 – 2.218,92
		Postoperative Kontrollen	221,48 – 458,76
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	306,88 – 526,08

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
		In den Folgejahren	
		Intravitreale Injektion	88,67 – 2.218,92
		Postoperative Kontrollen	31,64 – 458,76
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	43,84 – 526,08

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brolucizumab	Erwachsene mit nAMD	Im ersten Jahr			
		5.361,05 – 7.505,47	820,75 – 1.868,86	0,00	6.181,80 – 9.374,33
		In den Folgejahren			
		1.072,21 – 6.433,26	164,15 – 1.601,88	0,00	1.236,36 – 8.035,14
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Aflibercept	Erwachsene mit nAMD	Im ersten Jahr			
		6.222,78 – 7.259,91	984,90 – 1.868,86	0,00	7.207,68 – 9.128,77
		In den Folgejahren			
		3.111,39 – 6.222,78	492,45 – 1.601,88	0,00	3.603,84 – 7.824,66
Ranibizumab	Erwachsene mit nAMD	Im ersten Jahr			
		8.343,51 – 14.303,16	1.149,05 – 3.203,76	0,00	9.492,56 – 17.506,92
		In den Folgejahren			
		1.191,93 – 14.303,16	164,15 – 3.203,76	0,00	1.356,08 – 17.506,92

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist in einer Excel-Datei dokumentiert (8).

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.

Zur Behandlung der nAMD standen bisher die als zweckmäßige Vergleichstherapien benannten Arzneimittel Aflibercept und Ranibizumab zur Verfügung. Wie bei Brolocizumab handelt es sich dabei um VEGF-Inhibitoren.

Patientengruppen mit Kontraindikation

Als Kontraindikation nennt die Fachinformation von Brolocizumab eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführten sonstigen Bestandteile. Angaben zur Häufigkeit dieser Kontraindikation bei Patienten mit nAMD liegen nicht vor. Außerdem darf Brolocizumab nicht angewendet werden, wenn intraokuläre Entzündungen bestehen oder wenn okuläre bzw. periokuläre Infektionen oder ein Verdacht auf solche vorliegen. In diesen Fällen kann davon ausgegangen werden, dass nach Abklingen der Entzündung bzw. Infektion mit einer Behandlung begonnen werden kann und die Kontraindikation daher keinen Einfluss auf den Versorgungsanteil hat (1).

Therapieabbrüche

Die Therapieabbruchraten lagen unter Brolocizumab in der Studie HAWK bei 10,2 %, und in der Studie HARRIER bei 6,7 %, unter Aflibercept waren es in diesen Studien 12,7 % bzw. 6,5 %, jeweils über die Studiendauer von 48 Wochen (9).

Versorgungssituation und Patientenpräferenz

Ziel der Behandlung ist die möglichst langfristige Erhaltung der Sehkraft. Eine Wiederherstellung nach vollständiger Erblindung ist durch eine Behandlung nicht zu erreichen. Patienten, die aufgrund der nAMD bereits erblindet sind, werden daher keine Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhalten. Die standardisierte absolute Inzidenz einer AMD-bedingten Erblindung liegt in Deutschland bei 2.804 bis 5.285 pro Jahr (10). Davon ausgehend, dass die nAMD die aggressivste Form der AMD ist und daher der Großteil der Erblindungsfälle auf eine nAMD zurückgeht, ergibt sich ein Anteil von etwa 10 bis 15 % an nAMD-Patienten, die bereits erblindet sind (2.804 bis 5.285 Erblindungsfälle pro Jahr bei 33.000 nAMD-Neuerkrankungen pro Jahr).

Darüber hinaus stellt die wiederholte intraokuläre Injektion ins Auge für viele Patienten eine große Herausforderung dar und führt in einigen Fällen dazu, dass die Therapie gar nicht erst begonnen wird oder aber bald wieder abgebrochen wird. Es ist dabei jedoch nicht davon auszugehen, dass es Unterschiede zwischen den zur Behandlung der nAMD zugelassenen VEGF-Inhibitoren gibt. Eine relevante Verschiebung der Versorgungsanteile zwischen den einzelnen VEGF-Inhibitoren ist daher nicht zu erwarten. Denkbar wäre, dass die unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten eine Rolle spielen. Außerdem sind Warte-, Behandlungs- und Anreisezeit von großer Bedeutung für die Patienten (11). Insbesondere ist anzunehmen, dass eine Therapie bei immobilen oder pflegebedürftigen Patienten häufig aus logistischen Gründen nicht eingeleitet wird (z. B. Schwierigkeiten beim Transport zum Arzt).

Bouws et al. geben an, dass in Deutschland etwa 200.000 nAMD-Patienten mit etwa 500.000 Injektionen eines VEGF-Inhibitors behandelt werden (12). Bezogen auf die ermittelte Prävalenz der nAMD entspricht das einem Versorgungsanteil von 43 % für die Behandlung mit einem der verfügbaren VEGF-Inhibitoren. Diese Zahl ist plausibel vor dem Hintergrund einer Erblindungsrate von 10 bis 15 %, einer Therapieabbruchrate von etwa 10 % und einem zwar nicht zu beziffernden, aber hoch geschätztem Anteil von Patienten, die die Therapie aus eigenem Wunsch, Angst vor der Injektion oder anderen Gründen nicht beginnen können.

Es wird daher davon ausgegangen, dass etwa die Hälfte der Patienten mit nAMD eine längerfristige Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhält. Aufgrund des ähnlichen Wirkprinzips und eines ähnlichen Sicherheitsprofils des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wird weiter davon ausgegangen, dass jeweils etwa ein Drittel der behandelten Patienten Brolicizumab, Aflibercept bzw. Ranibizumab erhalten (also jeweils etwa 15 % der gesamten Zielpopulation).

Es ist weiterhin denkbar, dass ein Wechsel zwischen den Arzneimitteln stattfindet. Da dies jedoch von und zu jedem der drei Arzneimittel gleichermaßen zu erwarten ist, dürften sich am jeweiligen Versorgungsanteil insgesamt keine Änderungen ergeben.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung erfolgt üblicherweise überwiegend ambulant. Eine Differenzierung ist daher nicht notwendig.

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.

Für die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich keine Änderungen. Es fallen aber voraussichtlich nur für rund 15 % der Zielpopulation tatsächlich dauerhaft Arzneimittelkosten und GKV-Zusatzleistungen für die Anwendung von Brolicizumab an. Das entspricht rund 70.000 Patienten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen waren die jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf Informationen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden (Stand: 1. Januar 2020) (5).

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Einheit bei Anwendung der Arzneimittel gemäß jeweiliger Fach- oder Gebrauchsinformation, insbesondere Angaben zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen, wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung vom 1. Januar 2020 entnommen (6).

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. Novartis. Fachinformation Beovu (Stand: 02/2020). 2020.
2. 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. 2013.
3. Bayer. Fachinformation Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Stand: 05/2019). 2019.
4. Novartis. Fachinformation Lucentis Fertigspritze (Stand: 10/2019). 2019.
5. Lauer-Taxe. Arzneimittelpreise (Stand: 15.02.2020). 2020.
6. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 1. Quartal 2020. 2020. Abrufbar unter: www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2020.pdf.
7. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Beschluss des Bewertungsausschusses gemäß § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 447. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung) zur Festlegung gemäß § 87 Absatz 2e SGB V und Anpassung gemäß § 87 Abs. 2g SGB V des Orientierungswertes für das Jahr 2020 mit Wirkung zum 31. August 2019. 2019.
8. Novartis. Herleitung der Jahrestherapiekosten (Excel-Datei). 2020.
9. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG, Hawk, Investigators HS. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2019.
10. Mauschitz MM, Li JQ, Larsen PP, Köberlein-Neu J, Holz FG, Breteler MMB, Finger RP. Epidemiologie hochgradiger Sehbehinderungen und Blindheit älterer Menschen in Deutschland. *Der Ophthalmologe*. 2019;116(2):201-12.
11. Mueller S, Agostini H, Ehlken C, Bauer-Steinhusen U, Hasanbasic Z, Wilke T. Patient Preferences in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Discrete Choice Experiment. *Ophthalmology*. 2016;123(4):876-83. Epub 2016/01/19.
12. Bouws J, Pauleikhoff D, Lemmen KD, Heimes B, Adolphs C. [Analysis of Anti-VEGF Intravitreal Injection Treatment in Clinical Practice]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(9):1049-55. Analyse der Durchführung der intravitrealen operativen Medikamenteneingabe im klinischen Alltag.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals sowie an die Infrastruktur

Gemäß Fachinformation (1) darf Brolocizumab nur von qualifizierten Ophthalmologen mit Erfahrung in der Durchführung von intravitrealen Injektionen appliziert werden. Die intravitreale Injektion muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine chirurgische Händedesinfektion, sterile Operationshandschuhe, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Lidspekulum (oder ein vergleichbares Instrument). Eine sterile Ausrüstung für eine Parazentese (Punktion zur Druckentlastung bei erhöhtem Augeninnendruck) ist vorsorglich bereitzuhalten. Vor der Durchführung der intravitrealen Verabreichung sollte eine gründliche Anamnese hinsichtlich möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen erhoben werden. Vor der Injektion sind eine adäquate Anästhesie und die Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche mittels eines topischen Breitspektrum-Antiseptikums durchzuführen.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten die Patienten hinsichtlich einer Erhöhung des intraokularen Drucks überwacht werden. Eine geeignete Überwachung kann aus einer Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Vorsorglich sollte eine sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese bereitgehalten werden.

Dosierung und Behandlungsdauer

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), die als intravitreale Injektion alle vier Wochen (monatlich) für die ersten drei Dosen verabreicht wird. Danach kann der Arzt, basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder der morphologischen Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Es wird vorgeschlagen, eine Beurteilung der Krankheitsaktivität 16 Wochen (vier Monate) nach Behandlungsbeginn vorzunehmen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle zwölf Wochen (drei Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle acht Wochen (zwei Monate) in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus kann der Arzt die Behandlungsintervalle je nach Krankheitsaktivität individualisieren.

Wenn die visuellen und morphologischen Parameter darauf hindeuten, dass der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Brolocizumab unterbrochen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ab 65 Jahren ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Brolucizumab wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brolucizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit einer bestehenden okularen oder periokularen Infektion bzw. einem Verdacht darauf.
- Patienten mit einer bestehenden intraokularen Entzündung.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen

Intravitreale Injektionen, einschließlich jener mit Brolucizumab, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, traumatischer Katarakt und Netzhautablösung führen. In Zusammenhang mit der Anwendung von Brolucizumab wurde über Netzhautarterienverschlüsse berichtet. Brolucizumab muss immer unter ordnungsgemäßen aseptischen Injektionsbedingungen injiziert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, alle Symptome, die auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen, unverzüglich zu melden.

Intraokulare Drucksteigerung

Eine vorübergehende Zunahme des intraokularen Drucks wurde innerhalb von 30 Minuten nach der intravitrealen Injektion von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)-Inhibitoren, einschließlich Brolucizumab, beobachtet. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Brolucizumab darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt). Sowohl der intraokulare Druck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden.

Bilaterale Behandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brolicizumab bei der gleichzeitigen Behandlung beider Augen wurden nicht untersucht.

Immunogenität

Da es sich um ein therapeutisches Protein handelt, besteht die Möglichkeit, dass Brolicizumab immunogen wirkt. Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Symptome wie Augenschmerzen oder zunehmende Beschwerden am Auge, Verschlechterung einer bestehenden Augenrötung, Verschwommensehen oder vermindertes Sehvermögen, eine zunehmende Zahl kleiner Partikel in ihrem Sichtfeld oder erhöhte Lichtsensibilität entwickeln.

Gleichzeitige Anwendung anderer Anti-VEGF-Arzneimitteln

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Brolicizumab mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln am selben Auge vor. Brolicizumab sollte nicht gleichzeitig mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln verabreicht werden (systemisch oder okular).

Aussetzen der Behandlung

Bei intravitrealen Anti-VEGF-Behandlungen sollte in folgenden Fällen die Behandlung unterbrochen und nicht früher als zum nächsten planmäßigen Termin fortgesetzt werden:

- Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (best corrected visual acuity, BCVA) um ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehstärke;
- Einriss der Retina;
- subretinale Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder bei der die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten betroffenen Läsion beträgt;
- durchgeführte oder geplante intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

Retinaler Pigmentepitheleinriss

Großflächige und/oder starke Abhebungen des retinalen Pigmentepithels stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses nach einer Anti-VEGF-Therapie bei Patienten mit feuchter AMD dar. Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren zur Entwicklung retinaler Pigmentepitheleinrisse ist zu Beginn einer Brolicizumab-Therapie Vorsicht geboten.

Rhegmatogene Netzhautablösung oder Makulalöcher

Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulaforamen der Grade 3 oder 4 sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Systemische Wirkungen nach intravitrealer Anwendung

Systemische Nebenwirkungen, einschließlich nicht-okularer Blutungen und arterieller thromboembolischer Ereignisse, wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren

gemeldet. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der VEGF-Inhibition stehen können. Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von AMD-Patienten vor, die in ihrer Vorgeschichte einen Schlaganfall, vorübergehende ischämische Attacken oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate aufweisen. Bei der Behandlung dieser Patienten sollte man Vorsicht walten lassen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu natriumfrei.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Brolucizumab sowie nach Behandlungsende noch für mindestens einen Monat nach der letzten Brolucizumab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Brolucizumab bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Auch wenn die systemische Exposition von Brolucizumab nach okularer Anwendung sehr gering ist, darf Brolucizumab während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt die potenziellen Risiken für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brolucizumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Brolucizumab und bei Behandlungsende mindestens einen Monat nach der letzten Brolucizumab-Dosis nicht zu stillen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Brolucizumab verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Reproduktion oder Fertilität durchgeführt. Die VEGF-Inhibition übt nachweislich eine Wirkung auf die folliculäre Entwicklung, die Funktion des Gelbkörpers und die Fertilität aus. Aufgrund des Wirkmechanismus von VEGF-Inhibitoren besteht ein

mögliches Risiko für die Fortpflanzungsfähigkeit bei Frauen und für die embryofetale Entwicklung.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund von vorübergehenden Sehstörungen infolge der intravitrealen Injektion und der damit einhergehenden Augenuntersuchung hat Brolucizumab einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis sich ihr Sehvermögen wieder ausreichend erholt hat.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Gemäß Annex II sind regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports; PSURs) vorzulegen. Darüber hinaus bestehen keine weiteren Anforderungen (2).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Die in Annex IV genannten Anforderungen beziehen sich auf die Durchführung der notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen vereinbart der Zulassungsinhaber in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde das finale Schulungsmaterial.

Der Zulassungsinhaber stellt nach Rücksprache und in Übereinstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde in jedem Mitgliedstaat, in dem Brolicizumab vermarktet wird, sicher, dass alle Augenkliniken, in denen Brolicizumab voraussichtlich eingesetzt wird, mit einer Patientenbroschüre, die auch als Audiodatei zur Verfügung gestellt wird und die folgende Kernelemente enthält, ausgestattet werden:

- Was ist eine neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration.
- Was ist Brolicizumab, wie wirkt es, wie wird es angewendet und was ist von der Behandlung zu erwarten.
- Was sind die Schritte nach der Behandlung mit Brolicizumab.
- Beschreibung der Risiken, einschließlich erhöhter Augeninnendruck, intraokulare Entzündungen, Netzhautablösung und Netzhautriss sowie Endophthalmitis und deren wichtigsten Anzeichen und Symptome; Anzeichen und Symptome einer Immunogenität.
- Empfehlungen zur Nachbeobachtung und erforderliche Untersuchungen: Nach der intravitrealen Injektion: Messung eines erhöhten intraokularen Drucks und Perfusion des Sehnervenkopfes.
- Wann und wie sich der Patient umgehend an den Arzt wenden soll.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 nachfolgende Tabelle listet die Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan (Version 2.0) (3).

Tabelle 3-15: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
Bedeutende identifizierte Risiken		
Intraokuläre Entzündung	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Follow-up-Checkliste Materialien zur Patientenaufklärung
Endophthalmitis	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Materialien zur Patientenaufklärung
Vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Materialien zur Patientenaufklärung
Netzhautablösung oder -riss	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Materialien zur Patientenaufklärung
Bedeutende mögliche Risiken		
Nicht-okulare Ereignisse (ATE, VTE und nicht-okulare Blutung und Bluthochdruck)	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei einer Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren.	Keine	Keine
Sicherheit (nicht-okular) nach bilateraler Behandlung	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Keine

Bei allen oben genannten Risiken werden Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten durchgeführt. Die Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, die regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, die formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des Medikaments, die Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen (auch externen Sicherheitsdatenbanken) zu Wettbewerberprodukten oder Klasseneffekten und die Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung bezüglich des Absetzens der Therapie, notwendiger Verlaufskontrollen und Gegenanzeigen sind in Abschnitt 3.4.1 angegeben und entsprechen den Vorsichtsmaßnahmen, wie sie in der Fachinformation enthalten sind. Die Dauer eines Therapieversuchs liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Die aktuelle Fachinformation zu Brolocizumab sowie der Risk-Management-Plan und der EPAR inklusive der Annexe I, IIb und IV wurden der firmeneigenen Datenbank entnommen.

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. Novartis. Fachinformation Beovu (Stand: 02/2020). 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). Beovu (Brolucizumab). European Public Assessment Report. . 2020.
3. Novartis. Brolucizumab - EU Safety Risk Management Plan, Version 2.0. 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Intravitreale Medikamenteneingabe	Brolucizumab ist nur für die intravitreale Anwendung bestimmt (Abschnitt 4.2, Seite 3)	Ja
2	Postoperative Behandlung	Sowohl der intraokulare Druck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden. (Abschnitt 4.4, Seite 5)	Ja
3	Funktionelle/morphologische Befundkontrolle	Danach kann der Arzt, basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand der morphologischen Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Es wird vorgeschlagen, eine Beurteilung der Krankheitsaktivität 16 Wochen (vier Monate) nach Behandlungsbeginn vorzunehmen. (...) Wenn die visuellen und morphologischen Parameter darauf hindeuten, dass der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Beovu unterbrochen werden. (Abschnitt 4.2, Seite 3)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Folgende Fachinformation wurden zugrunde gelegt: Brolucizumab (Beovu®); Stand: 02/2020 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-16, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-16 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im aktuell gültigen EBM-Katalog abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde der EBM-Katalog mit Gültigkeit zum ersten Quartal 2020 zugrunde gelegt (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novartis. Fachinformation Beovu (Stand: 02/2020). 2020.
2. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 1. Quartal 2020. 2020. Abruflbar unter: www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2020.pdf.