# Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Faricimab (Vabysmo®)

Roche Pharma AG

# Modul 3 B

Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration

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

# Inhaltsverzeichnis

		Seite
Tabellenv	erzeichnis	2
	gsverzeichnis	
	ngsverzeichnis	
	lul 3 – allgemeine Informationen	
	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
3.1.1	Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
3.1.3	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
	Referenzliste für Abschnitt 3.1	
	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	
	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	
	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	
3.2.4	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	26
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	
3.2.7	Referenzliste für Abschnitt 3.2	
3.3 K	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	43
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßige	
	Vergleichstherapie	
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	51
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3	
3.4 A	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
3.4.1	Anforderungen aus der Fachinformation	54
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	61
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz	
	des Arzneimittels	62
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	64
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4	
3.5 A	ngaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen	
	ewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b	
Sa	ntz 5 SGB V	
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5	69

## **Tabellenverzeichnis**

Seite
Tabelle 3-1: Zielpopulation im Anwendungsgebiet inklusive Unsicherheitsspanne
Tabelle 3-2: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2023 bis 2027 24
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 26
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie45
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit48
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 49
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)
Tabelle 3-13: Durchzuführende Maßnahmen nach der Zulassung
Tabelle 3-14: Summary Table of Pharmacovigilance Activities and Risk-Minimization Activities by Safety Concern
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

# Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Prävalenz- und Inzidenzdefinition in der Sekundärdatenanalyse in der	
Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, schematische Darstellung	22
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Injektionsschemata (minimale und	
maximale Anzahl an Injektionen) in der nAMD.	42

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung		
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung		
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration		
Ang	Angiopoietin		
Ang-2	Angiopoietin 2		
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (Best corrected visual acuity)		
BM	Bruch-Membran		
BMI	Body-Mass-Index		
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands		
CNV	Choroidale Neovaskularisation		
DMÖ	Diabetisches Makulaödem		
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft		
DR	Diabetische Retinopathie		
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab		
EPAR	European Public Assessment Report		
EU	Europäische Union		
FFA	Fluoreszenzangiografie (Fundus fluorescein angiography)		
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss		
GA	Geographische Atrophie		
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung		
GOP	Gebührenordnungsposition		
ICD	International Classification of Diseases		
IU	International Unit		
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe		
IVT	Intravitreal		
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen		
nAMD	Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration		
OCT	Optische Kohärenztomografie (Optical coherence tomography)		
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report		
PED	Abhebung des Pigmentepithels (Pigment epithelial detachment)		
PCV	Polypoidale choroidale Vaskulopathie		

Abkürzung	Bedeutung
PRN	Pro re nata
PSUR	Periodic Safety Update Report
Q4W	Alle 4 Wochen
Q8W	Alle 8 Wochen
Q12W	Alle 12 Wochen
Q16W	Alle 16 Wochen
RAP	Retinale angiomatöse Proliferation
RG	Retinologische Gesellschaft
RMP	Risikomanagement-Plan
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD-OCT	Spektraldomänen optische Kohärenztomographie (Spectral domain optical coherence tomography)
SGB	Sozialgesetzbuch
T&E	Treat & Extend
Tie	Tyrosin Kinase Rezeptor
VEGF(-A)	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (A) (Vascular endothelial growth factor [A])
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

#### **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.

Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das Anwendungsgebiet von Faricimab wurde wie folgt bestimmt:

Ranibizumab oder Aflibercept

Roche sieht die Behandlung mit einem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A, Vascular endothelial growth factor A)-Inhibitor als geeignete ZVT an und zieht für die Nutzenbewertung die Therapie mit Aflibercept heran.

#### 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).

Es erfolgte ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema ZVT am 05. Mai 2021 (G-BA Beratungsanforderung 2021-B-045, 19.02.2021). Auf Basis der vorliegenden aggregierten Evidenz sowie auf Basis des Zulassungsstatus wurde vom G-BA die ZVT wie folgt mitgeteilt:

#### Ranibizumab oder Aflibercept (2)

Zusätzlich wies der G-BA darauf hin, dass bislang keine klare Überlegenheit eines bestimmten in Deutschland verfügbaren VEGF-A-Inhibitors gezeigt werden konnte. Somit könne der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden (2).

Roche stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu und zieht für die Nutzenbewertung die Therapie mit Aflibercept als ZVT heran.

Während des Beratungsgesprächs wies der G-BA darauf hin, dass für den Vergleich mit Aflibercept die Dosierungsmöglichkeiten in der aktuellen Fachinformation zu beachten seien (2). Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Aflibercept mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen intravitrealen (IVT)-Injektionen initiiert und das Behandlungsintervall danach auf 2 Monate, im Folgenden beschrieben als Q8W, verlängert werden. Der Arzt kann basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das Q8W-Behandlungsintervall aufrecht erhalten oder entsprechend einem "Treat & Extend" (T&E)-Dosierungsschema verlängern (3).

Bereits mit erfolgter Zulassung für die nAMD im Jahr 2012 ermöglichte die Fachinformation von Aflibercept die Option, das Behandlungsintervall nach 12 Monaten basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund entsprechend eines T&E-Behandlungsschemas zu verlängern (4). Allerdings lag zum Zeitpunkt der Planung und Initiierung der Roche-Studien TENAYA und LUCERNE im Jahr 2019 keinerlei Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit eines T&E-im Vergleich zu einem Q8W-Behandlungsschema von Aflibercept in der nAMD untersucht hatte.

Nicht-Unterlegenheitsstudien erfordern einen Vergleich mit einer nachgewiesen wirksamen Dosis des Vergleichspräparats, um die Hypothesenprüfung zu erfüllen. Für die Q8W-Dosierung von Aflibercept lag Evidenz für eine nachgewiesene Wirksamkeit aus den Zulassungsstudien VIEW1/2 vor (5). Die Q8W-Dosierung von Aflibercept war klinisch vergleichbar mit der alle 4 Wochen (Q4W)-Dosierung von Ranibizumab. Das T&E-Schema wurde zwar im 2. Studienjahr der Zulassungsstudien untersucht, jedoch ohne Verwendung eines entsprechenden Q8W-Kontrollarms. Da aufgrund fehlender vergleichender Evidenz nicht ausgeschlossen werden konnte, dass das T&E-Schema der Q8W-Dosierung unterlegen war, sah Roche zum Zeitpunkt der Planung und Initiierung der Nicht-Unterlegenheitsstudien TENAYA und LUCERNE das Q8W-Behandlungsschma von Aflibercept als möglichst konservativen Ansatz an und setzte den Aflibercept-Kontrollarm entsprechend der Q8W-Dosierung über einen Zeitraum von 2 Jahren um.

Aflibercept ist auch für das diabetische Makukaödem (DMÖ) zugelassen. Obwohl ähnlich wie beim DMÖ die Option, das Behandlungsintervall entsprechend eines T&E-Schemas zu verlängern, auch bei der nAMD eine "Kann"-Empfehlung darstellt, unterscheidet sich die aktuelle Fachinformation von Aflibercept für die nAMD dahingehend vom DMÖ, dass mittlerweile auch das Aufrechterhalten des Behandlungsintervalls basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befunds erfolgen soll. Zudem ist das Q8W-Behandlungsschema nicht mehr explizit für das 1. Behandlungsjahr vorgesehen (3). In den Tragenden Gründen des Nutzenbewertungsverfahrens von Brolucizumab in der nAMD stellt der G-BA entsprechend fest, dass die ZVT in keiner der Studien OSPREY, HAWK und HARRIER, in denen Aflibercept ebenfalls mit einem Q8W-Behandlungsintervall (nach initial 3 IVT-Injektionen im monatlichen Abstand) angewendet wurde, entsprechend der Fachinformation eingesetzt wurde. Ein Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber Aflibercept konnte somit nicht abgeleitet werden (6).

Beim DMÖ sieht Roche durch die VIOLET-Studie eine hinreichende Vergleichbarkeit bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aflibercept in einer Q8W- gegenüber einer T&E-Dosierung über einen Zeitraum von 2 Jahren als belegt an. Auf Grundlage dieser Evidenz betrachtet Roche die Q8W-Dosierung von Afibercept beim DMÖ als geeignete Umsetzung der ZVT (siehe Modul 3 A). Diese Evidenz liegt in der nAMD nicht vor. Neben den Zulassungsstudien VIEW1/2 wurde auch in weiteren Studien (ARIES, ALTAIR oder AZURE) die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aflibercept in einem Q8W- im Vergleich zu einem T&E-Behandlungsschema maximal über einen Zeitraum von 1 Jahr verglichen (7–10).

Da in der nAMD keine Studien identifiziert werden konnten, die eine hinreichende Vergleichbarkkeit von einem Q8W- und einem T&E-Behandlungsschema für Aflibercept nachweist, folgt Roche dem G-BA Beschluss von Brolucizumab (11) und erkennt an, dass die generierte Evidenz aus den Studien TENAYA und LUCERNE formal nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Faricimab im Rahmen der (frühen) Nutzenbewertung nach SGB V § 35a nachzuweisen. Unberührt dessen sieht Roche einen hohen Stellenwert in den Daten, welche in den Studien TENAYA und LUCERNE generiert wurden, und stellt diese in Modul 4 B ergänzend dar (11).

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.

Zur Benennung und Begründung für die Wahl der ZVT wurden über Literaturdatenbanken (Embase und MEDLINE) recherchierte Publikationen und weitere Fachliteratur herangezogen sowie einschlägige Leitlinien identifiziert.

Verschiedene Informationen wurden der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch des G-BA entnommen (2).

Es wurden aktuelle Fachinformationen zu den einzelnen Wirkstoffen als Quellen genutzt.

Welche medikamentösen Therapien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet darstellen, wurde vornehmlich anhand der als im Anwendungsgebiet relevant erachteten Leitlinien ermittelt. Anhand der Webseite des G-BA (www.g-ba.de) wurde ermittelt, ob für die infrage kommenden Arzneimittel ein patientenrelevanter Zusatznutzen von der Behörde festgestellt wurde.

#### 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. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand 09/2022; 2022.
- 2. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-045 Faricimab zur Behandlung der feuchten neovaskulären MakuIadegeneration: 2021-B-045; 2021.
- 3. Bayer AG. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand Juli 2021; 2021.
- 4. Bayer AG. Eylea, INN-Aflibercept: Assessment report, 2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eylea-epar-public-assessment-report\_en.pdf [aufgerufen am: 16.08.2022].
- 5. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology; 119(12):2537–48, 2012. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
- 6. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration); 2020.

- 7. Mitchell P, Holz FG, Hykin P, Midena E, Souied E, Allmeier H et al. EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT USING A TREAT-AND-EXTEND REGIMEN FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: The ARIES Study: A Randomized Clinical Trial. Retina; 41(9):1911–20, 2021. doi: 10.1097/IAE.000000000003128.
- 8. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. Adv Ther; 37(3):1173–87, 2020. doi: 10.1007/s12325-020-01236-x.
- 9. Kodjikian L, Barquet LA, Papp A, Kertes P, Midena E, Ernest J et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept (IVT-AFL) treat-and-extend (T&E) compared with fixed dosing (q8) for neovascular age-related macular degeneration (nAMD): The AZURE study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.; 62(8):425, 2021.
- 10. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Two Different Aflibercept Regimens in Subjects With Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540954.
- 11. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration); 2020.

#### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### Überblick über die Erkrankung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine komplexe, multifaktorielle, degenerative Erkrankung der Makula, welche unbehandelt einen progressiven Verlust des zentralen Sehens zur Folge hat (1). Die von der Erkrankung betroffene Makula enthält die dichteste Konzentration von Photorezeptoren innerhalb der Netzhaut und ist verantwortlich für die zentrale, hochauflösende Sehschärfe, die es dem Menschen ermöglicht, feine Details zu sehen, zu lesen und Gesichter zu erkennen (2–4). Die AMD ist weltweit eine der Hauptursachen für visuelle Einschränkungen und Erblindung bei Menschen über 60 Jahren (5).

Die Erkrankung wird in die frühe, intermediäre und die späte bzw. fortgeschrittene Form eingeteilt (4). Die frühe Form der AMD ist oft asymptomatisch, aber kann dennoch initial anhand multipler klinischer Zeichen wie progredienten Ablagerungen, sogenannte Drusen, erkannt werden (1). Die intermediäre AMD zeichnet sich durch große Drusen und/oder Pigmentveränderungen aus. Es können leichte Sehbehinderungen auftreten, die meisten Menschen haben aber keine Beschwerden (4). Die fortgeschrittene AMD wird wiederum eingeteilt in die trockene AMD (nicht-exsudative oder atrophe Form mit der geographischen Atrophie [GA] als Finalstadium) und die feuchte AMD (exsudative oder neovaskuläre Form) (2, 4, 6, 7). Die beiden späten Formen der AMD führen zu einem Verlust der zentralen Sehschärfe, was zu schweren und permanenten Sehbehinderungen bis hin zur Erblindung führen kann (1). Die nAMD macht lediglich etwa 15 % der AMD-Fälle aus, weist aber einen aggressiveren Verlauf als die nicht-exsudative AMD auf (8, 9). Dies zeigt sich daran, dass ca. 90 % des AMD-assoziierten Sehverlusts auf die nAMD zurückzuführen ist (4). Aus der trockenen Form der AMD kann sich auch die feuchte Form entwickeln (4).

#### Ätiologie, Risikofaktoren und Pathophysiologie

Multiple Faktoren sind für die Entstehung der AMD verantwortlich, sodass die Entwicklung durch eine Kombination von genetischen Einflussfaktoren sowie Umwelt- und Lebensstilfaktoren bestimmt ist (10). Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer AMD ist allerdings der normale Alterungsprozess zu nennen, sodass die Häufigkeit des Auftretens mit dem Alter steigt (11). Weiterhin wird Rauchen mit einem höheren Risiko (2-4x) für die Entwicklung einer AMD genannt (12). Potenzielle andere Risikofaktoren für eine AMD sind unter anderem ein hoher Body-Mass-Index (BMI), Hypertonie sowie die Irisfarbe (6, 13–15). Außerdem erhöht eine AMD in einem Auge die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Erkrankung auch im anderen Auge entwickelt (12). So war in der VIEW-Studie bei fast einem Drittel der Patienten, die wegen unilateraler nAMD behandelt wurden, am Ende der 2-jährigen Nachbeobachtungszeit eine Konversion zur nAMD im unbehandelten anderen Auge erfolgt (16).

Die nAMD ist gekennzeichnet durch das Einwachsen von abnormalen, neu gebildeten Blutgefäßen, einer sogenannten choroidalen Neovaskularisation (CNV), in die Netzhaut, welche von der Aderhaut (Choroidea) ausgehen (17). Die Choroidea ist eine dünne, gefäß- und pigmentreiche Schicht, welche hinter der Retina lokalisiert ist und deren Blutgefäße die äußeren Netzhautschichten versorgen (18). Zur Entwicklung der nAMD tragen eine Vielzahl an pathophysiologischen Prozessen (darunter Angiogenese, oxidativer Stress und Entzündungen) bei. Als ein zentraler Mechanismus der nAMD-Pathogenese werden Veränderungen im retinalen Pigmentepithel (RPE), welches als äußere Schicht der Netzhaut die Blut-Retina-Schranke bildet, angenommen (19). Zellulärer Stress oder eine Beschädigung des RPE und die damit verbundene Immunantwort sowie degenerative Veränderungen der choroidalen Gefäße und ein damit einhergehender Sauerstoffmangel (Hypoxie) können die Produktion proangiogener Faktoren stimulieren (7, 19). Eine verringerte oder fehlende Durchblutung des Gewebes (Ischämie) oder eine Hypoxie regen die Produktion proangiogener Faktoren in der Aderhaut an und stimulieren die CNV (20).

Als Ursache der CNV ist ein hohes Level an proangiogenen und inflammatorischen Faktoren, darunter VEGF-A und Angiopoietin 2 (Ang-2), zu nennen, welche bei der Neubildung von Blutgefäßen (Neovaskularisation), dem Wachstum bzw. dem Auswachsen von Blutgefäßen (Angiogenese) sowie der Regulation der Gefäßpermeabilität von großer Bedeutung sind (20, 21). Insgesamt wird ein "angiogener Schalter" aktiviert, der zu einer vermehrten Bildung von proangiogenen Faktoren gegenüber antiangiogenen Faktoren führt (22). VEGF-A fördert als potenter proangiogener Faktor die Erweiterung und Permeabilität von Blutgefäßen sowie die Wanderung, Proliferation und das Überleben von Endothelzellen und reguliert somit die Neovaskularisation (23–28). Neben VEGF-A ist der Angiopoietin (Ang)/Tyrosin Kinase Rezeptor (Tie) Signalweg maßgeblich an der Regulation der Gefäßstabilität und von Entzündungsprozessen beteiligt (28). Im pathologischen Zustand hemmt Ang-2 als antagonistischer Ligand für Tie-2 die kontinuierlich aktivierte Ang-1/Tie-2 Signalkaskade. Dadurch fördert Ang-2 die Destabilisierung des Gefäßsystems, erhöht die Gefäßpermeabilität und führt zu vermehrter Neovaskularisation (29). Weiterhin fördert Ang-2 die Bildung vaskulärer Aussprossungen, die Migration von Endothelzellen und den Verlust von Perizyten (30, 31). Ang-2 induziert zudem Entzündungsprozesse durch die Hochregulation von entzündungsfördernden Zytokinen sowie die Verstärkung der durch Zytokine ausgelösten Leukozytenadhäsion und -transmigration (32). Durch die biochemischen Veränderungen und die synergistische Wirkung von VEGF-A und Ang-2 wird das retinale Gefäßsystem destabilisiert und Entzündungsprozesse vorangetrieben sowie das Wachstum neuer Blutgefäße aus der Choroidea in die Retina induziert. Die neu gebildeten Blutgefäße sind instabil, brüchig und können leicht reißen, wodurch Gewebsflüssigkeit in die Netzhaut eindringt. Dies kann sekundär zu Narbenbildung führen und eine Verschlechterung und Verzerrung des Sehens zur Folge haben (33, 34). Unbehandelt resultiert die nAMD typischerweise in einen Verlust des zentralen Sehens (34).

#### Natürlicher Verlauf

Bedingt durch den natürlichen Alterungsprozess werden im Auge fokal azelluläre, polymorphe Ablagerungen, sogenannte Drusen, zwischen dem RPE und der Bruch-Membran (BM) abgelagert (1, 3, 35, 36). Die BM ist eine semipermeable Austauschbarriere, die das RPE von der Aderhaut trennt, welche die Blutversorgung der äußeren Schichten der Netzhaut gewährleistet. Das Auftreten von Drusen wird als das erste klinische Anzeichen für eine AMD angesehen (34). Drusen können eine Vielzahl von Komponenten enthalten, u. a. Proteine, Lipide, Cholesterin und zelluläre Fragmente des retinalen Pigmentepithels (35, 36).

In frühen Stadien der AMD ist die Drusenanzahl begrenzt und es liegt keine Beeinträchtigung der Sehfunktion vor. Wenn die Anzahl der Drusen zunimmt, oder Pigmentveränderungen in der Netzhaut durch die Degeneration der RPE-Zellen sichtbar werden, schreitet die Krankheit von der frühen zur intermediären AMD fort (3, 37). Aus einer intermediären AMD kann sich schließlich eine späte AMD entwickeln, wobei die Progression auch von der Größe der Drusen abhängig ist. Bei großen Drusen entwickelt sich bei etwa 50 von 100 Betroffenen innerhalb von fünf Jahren eine späte AMD mit deutlichen Sehverschlechterungen (4). Hinsichtlich der beiden späten Formen zeigen sich Unterschiede im weiteren Verlauf. Im Falle der trockenen Form ist der Progress eher langsam (innerhalb von Jahren oder Dekaden), während die neovaskuläre

Form rapide voranschreitet (innerhalb von Wochen oder Monaten) (1). Bei der nAMD kann z. B. die Lesefähigkeit innerhalb weniger Tage verloren gehen (17). Unbehandelt verlieren Patienten mit nAMD durchschnittlich drei Zeilen (15 Buchstaben) an Sehschärfe in zwei Jahren, was einem klinisch relevantem Sehverlust entspricht (17, 38).

#### Klinisches Bild

Initiale klinische Zeichen einer AMD zeigen sich in der Makula, mit der Aggregation von retinalen Drusen (1). Sobald die Erkrankung zu einer nAMD fortschreitet, ist das Vorhandensein einer CNV das wichtigste klinische Zeichen, was einige typische Läsionen einschließt: Anwesenheit von Flüssigkeit oder retinaler Blutungen (intraretinal, subretinal oder unter dem RPE), Abhebung (PED, Pigment epithelial detachment) oder Ablösung des RPE bis hin zum Riss des RPE, harte Exsudate, oder subretinales fibröses Narbengewebe (19, 39, 40). Unbehandelt entwickelt sich im Endstadium der neovaskulären AMD eine subretinale, fibrovaskuläre, disziforme Narbe, die eine Schädigung der darüber liegenden sensorischen Netzhaut verursacht (6, 37, 41).

Symptomatisch äußert sich die frühe Form der AMD kaum. Manche Patienten nehmen eine leichte zentrale Verzerrung wahr, insbesondere beim Lesen oder Autofahren und/oder das Sehvermögen bei schwachen oder wechselnden Lichtverhältnissen sowie in kontrastarmer Umgebung ist eingeschränkt (1, 34). Erst bei Progredienz zu den späten Formen wird das zentrale Sehvermögen merklich beeinträchtigt. Von einer nAMD betroffene Patienten beschreiben typischerweise eine plötzliche Verschlechterung des zentralen Sehvermögens mit Verzerrung gerader Linien (Metamorphopsie) oder einen dunklen Fleck im zentralen Gesichtsfeld (Zentralskotom) einhergehend mit verschwommenem Sehen (42). Da initial meist ein Auge betroffen ist, sind Symptome möglicherweise auch erst dann wahrnehmbar, wenn das gesunde Auge verdeckt ist (1). Weiterhin berichten viele Patienten darüber, dass Gesichter merkwürdig entstellt erscheinen (17). Eine Photopsie, das Vorhandensein von schnellen, zeitlich begrenzten weißen Blitzen, wird ebenfalls mit der nAMD in Verbindung gebracht (43).

Mit Fortschreiten der Erkrankung werden die Patienten aufgrund der bestehenden Symptomatik in ihrer Unabhängigkeit insbesondere bei täglichen Aktivitäten, der Mobilität inklusive Autofahren, beim Lesen oder auch bei der Erkennung von Gesichtern immer stärker beeinträchtigt (44).

#### Diagnostik und Klassifikation

Bei der nAMD werden aktuell verschiedene Nomenklaturen in der klinischen Praxis angewendet. Gemäß älterer Nomenklaturen kann eine Einteilung nach Subtypen der Neovaskularisation in Abhängigkeit des Musters der CNV in die Retina vorgenommen werden, die in der Fluoreszenzangiografie (FFA, Fundus fluorescein angiography) sichtbar gemacht werden können: okkult und klassisch (41). Klassische Läsionen brechen durch die BM durch und breiten sich unter dem RPE mit einhergehender sub- und intraretinaler Flüssigkeitsansammlung aus, während okkulte Läsionen zwischen dem RPE und den Photorezeptoren wachsen. Klassische Läsionen manifestieren sich klinisch typischerweise als PED. Okkulte Läsionen sind hingegen mit einem eher diffusem, subretinalen Leckagemuster

weniger aggressiv. Da eine CNV sowohl klassische als auch okkulte Anteile aufweisen kann, werden diese als vorwiegend klassisch, minimal klassisch oder okkult ohne klassische Komponente beschrieben (7, 41).

Gemäß neuen Nomenklaturen wird basierend auf der Bildgebung mittels Spektraldomänen optische Kohärenztomographie (SD-OCT, Spectral domain optical coherence tomography) eine andere Einteilung bevorzugt: Neovaskularisation Typ 1 (CNV unter dem RPE), Typ 2 (CNV über dem RPE) und Typ 3 (retinale angiomatöse Proliferation [RAP], intraretinale Komponente der CNV) (45). Die auch als eigenständige Erkrankung beschriebene Polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV) wird zu Typ 1 gezählt (46, 47). Die PCV grenzt sich durch ein charakteristisches Muster einer subretinalen Neovaskularisation mit polypoidalen oder aneurysmatischen Erweiterungen mit oder ohne verzweigtes Gefäßnetz von den anderen Subtypen ab (48). Die PCV wird häufiger in asiatischen und afrikanischen Populationen festgestellt (22–62 %) und ist seltener in der europäischen/kaukasischen Bevölkerung vertreten (8-13 %) (1, 49).

Eine frühe Diagnose ist für Patienten, die eine nAMD entwickeln, von entscheidender Bedeutung, um zum einen die Sehschärfe und zum anderen die damit verbundene Unabhängigkeit und Lebensqualität aufrecht zu erhalten (50). Es hat sich gezeigt, dass ein verzögerter Beginn der initialen Behandlung von bereits zwei Wochen nach Diagnosestellung negative Auswirkungen auf den Behandlungserfolg hat (51). Zudem ist eine höhere Ausgangssehschärfe zu Beginn der anti-VEGF-Therapie ein positiver Prädiktor für den Erhalt der Sehschärfe nach zwei Jahren Therapie (52).

Zur Diagnose der nAMD erfolgen gemäß den aktuellen Empfehlungen von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA) obligatorisch die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, Best corrected visual acuity), eine Prüfung auf Metamorphopsien sowie die stereoskopische Fundusuntersuchung Spaltlampenuntersuchung der vorderen und mittleren Augenabschnitte. Liegen Anhaltspunkte für exsudative Veränderungen in der Makula einschließlich der Differentialdiagnostik subfovealer CNV vor, ist die FFA und die optische Kohärenztomografie (OCT, Optical coherence tomography) zur Diagnosestellung indiziert. Für die Erstdiagnose der nAMD ist die FFA als Standardmethode benannt (53). Die OCT ermöglicht eine objektive und quantitative Beurteilung der Netzhaut und es können intra- und subretinale Strukturen (z. B. Flüssigkeitsansammlungen, Narbenprozesse und Veränderungen der Netzhautdicke) detailliert beurteilt werden (54). Gemäß der Empfehlung von DOG, RG und BVA ist die OCT als obligatorische Untersuchung für die erstmalige Indikationsstellung einer anti-VEGF-Therapie sowie als Basis für die Verlaufsbeobachtung anzuwenden (53).

Zur Diagnose einer nAMD sind typischerweise die folgenden Aspekte berücksichtigt:

- Tiefe RPE-Pigmentveränderungen
- RPE- und/oder Netzhautablösung,

- Subretinale Flüssigkeit oder Fibrose
- Makulaödem
- Exsudate (Lipidabbauprodukte, Abbauprodukte, die von einem früheren Ödem zurückbleiben)
- fibrovaskuläre Narben
- und Hämorrhagie (Blutungen) bei einer kleinen Untergruppe der Patienten (7, 55)

#### **Prognostische Faktoren**

Für das Ansprechen auf eine anti-VEGF-Therapie wurde gezeigt, dass die Faktoren Ausgangsvisus, Netzhautdicke, das Vorliegen einer PED und der Subtyp der CNV prognostisch relevant sind (52, 56-59). Das Vorliegen eines besseren Ausgangssehschärfe ist als positiver Prädiktor für den Erhalt der Sehfähigkeit nach zwei Jahren Behandlung mit einem VEGF-Inhibitor beschrieben (52). Hinsichtlich der Netzhautdicke ist eine größere Schwankung während der Behandlung mit VEGF-Inhibitoren mit einer schlechteren BCVA und der Entwicklung einer Fibrose und Makulaatrophie assoziiert (56). Das Vorliegen einer PED ist ebenfalls als ein negativer prognostischer Faktor hinsichtlich der BCVA-Ergebnisse beschrieben und geht mit einem signifikant niedrigeren BCVA-Baseline-Score einher (57). Für die Subtypen der CNV wurde gezeigt, dass diese sich in der Prognose und im Ansprechen auf eine anti-VEGF-Therapie unterscheiden können. Die okkulte CNV verläuft beispielsweise meistens über einen längeren Zeitraum stabil, wohingegen der klassische Typ per se durch eine schlechtere Ausgangssituation gezeichnet ist, was sich auch im Verlauf widerspiegelt. Die PCV als eigenständiges Krankheitsbild unterscheidet sich von den anderen Typen ebenfalls. Meist sind weniger intravitreale operative Medikamenteneingaben (IVOM) notwendig, die Prognose ist selbst ohne Therapie günstig. Bei der RAP kann bei frühzeitiger Therapie ebenfalls eine gute Prognose erzielt werden (58, 59).

#### Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten

Als Standardtherapie zur Behandlung einer nAMD hat sich die Therapie mit VEGF-Inhibitoren etabliert. Aktuell sind die Wirkstoffe Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea®) und Brolucizumab (Beovu®) zur Behandlung der nAMD zugelassen (60–62). Off-label findet der Wirkstoff Bevacizumab (Avastin®) ebenso Anwendung in dieser Indikation. Gemäß der aktuellen Empfehlung der DOG, BAG und RG weisen Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab und Bevacizumab über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren eine ähnliche Wirksamkeit (Effektivität bezüglich Sehfähigkeit und Reduktion der zentralen Netzhautdicke) auf und können gleichermaßen Anwendung finden (53).

Initial wird bei allen Medikamenten eine Therapie mit 3 IVOM in Abständen von 4 Wochen empfohlen. Anschließend können abhängig vom individuellen Zulassungstext und dem Befund verschiedene Behandlungsstrategien (i.d.R. feste Intervalle und optional Erweiterung der Intervalle) mit vergleichbarer Effektivität 4 Wochen nach der 3. IVOM verfolgt werden. Für die Weiterbehandlung wird eine individuelle Strategie unter Auswahl der Optionen feste

Intervalle, Pro re nata (PRN) und T&E empfohlen. Als Grundsatz gilt hierbei "So viel wie nötig, so wenig wie möglich", um die Behandlungslast zu reduzieren und gleichzeitig eine Unter- oder Überhandlung zu vermeiden (53).

- Feste Intervalle: Nach Behandlungsinitierung mit 3 IVT-Injektionen alle 2 Monate bis zu Monat 12 entsprechend der Zulassungsstudien zu Aflibercept. Kontrollen mittels OCT erfolgen alle 4 Wochen. Klinische Kontrollen sind mindestens alle 4 Monate indiziert. Ein ebenso möglicher 4-wöchentlicher Abstand für feste Intervalle wird nicht empfohlen (53).
- PRN: Nach Behandlungsinitiierung mit 3 IVT-Injektionen im Abstand von 1 Monat erfolgen monatliche Kontrollen. Eine erneute IVT-Injektion erfolgt nur bei funktionellem Befund (Verlust an Sehschärfe) oder morphologischem Befund (OCT) (60, 62–64).
- T&E: Nach Behandlungsinitierung mit 3 IVT-Injektionen im Abstand von 1 Monat erfolgen regelmäßige Kontrollen mit zeitgleicher IVT-Injektion. Je nach Befund können die Behandlungsabstände dann verlängert (in der Regel um 2 bis 4 Wochen), bei Bedarf auch wieder auf einen Mindestabstand (in der Regel 4 Wochen) verkürzt werden (64).

Ein Wechsel zwischen den VEGF-Inhibitoren kann laut der Empfehlung der DOG bei ungenügendem morphologischem Effekt sinnvoll sein (53).

Gemäß der Empfehlung der Fachgesellschaften kann ein Auslassversuch unternommen werden, insofern die morphologischen und funktionellen Befunde nach der Initialtherapie oder während der Therapie keine Änderung ("fehlendes morphologisches und funktionelles Ansprechen") aufzeigen. Für das T&E-Schema wird ausgeführt, dass bei Kontrollen in einem Intervall alle 12 Wochen (Q12W) keine Krankheitsaktivität auftreten sollte, um einen Auslassversuch vorzunehmen. Es sollen keine Behandlungen bei Inaktivität über 12 Monate erfolgen, aber dennoch weiter Kontrollen durchgeführt werden (53). Die Behandlung soll wieder aufgenommen werden, sobald bei weiteren Kontrollen eine erneute Aktivität der Erkrankung festgestellt wird oder eine retinale Blutung auftritt (53). Insofern ergibt sich aufgrund des chronischen Charakters und der Rekurrenz der Erkrankung eine potenziell lebenslange Behandlung, die für eine erfolgreiche Therapie eine hohe Therapieadhärenz der Patienten bedarf.

#### Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation umfasst die Zielpopulation von Faricimab erwachsene Patienten mit nAMD (65).

#### 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.

#### Beschreibung des derzeitigen Therapieziels bei Patienten im Anwendungsgebiet

Die nAMD stellt eine stark beeinträchtigende, chronische Erkrankung dar, mit einem erheblichen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Unabhängigkeit und funktionelle Fähigkeiten (44). In einer immer älter werdenden Bevölkerung ist die Erkrankung eine der Hauptursachen für eine schwere Sehbehinderung bis zur Erblindung (66).

Im derzeitigen Praxisalltag kann die Standardtherapie mit VEGF-Inhibitoren bei nAMD-Patienten in zwei Phasen unterteilt werden. In der initialen Phase steht die Verbesserung der Sehfunktion durch eine rechtzeitige Erkennung und Therapieeinleitung als primäres Therapieziel im Vordergrund (6, 50, 53). Ein frühzeitige Diagnose und Behandlung ist entscheidend um den Erhalt der Sehfähigkeit und die damit verbundene Unabhängigkeit und Lebensqualität zu erreichen (55). In der zweiten Behandlungsphase ist die Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs mit gleichzeitiger Verlängerung des Behandlungsintervalls von großer Bedeutung, da insbesondere langfristig eine Verschlechterung der Sehschärfe bis hin zur Erblindung im klinischen Alltag aufgrund von geringer Therapieadhärenz beobachtet wird (33, 67).

Eine naheliegende Lösung für das Problem der unvollständigen Therapieadhärenz ist eine Verlängerung der Behandlungsintervalle. Auf diese Weise kann der zeitliche Aufwand für Patienten und Angehörige reduziert werden.

#### Grenzen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten

Im klinischen Alltag zeigt sich, dass Patienten trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit der angewendeten anti-VEGF-Therapien und der Flexibilisierung der Behandlungsintervalle einer Behandlungsbarriere gegenüberstehen (55, 68, 69). Eine geringe Therapieadhärenz sowie berichtete hohe Abbruchraten zeigen, dass ein erheblicher ungedeckter Bedarf an einer IVOM besteht, die nachhaltig längere Behandlungsintervalle ermöglicht und gleichzeitig die Sehschärfe erhält (68, 70–73). Eine Verlängerung der Behandlungsintervalle könnte potenziell eine verbesserte Therapieadhärenz der Patienten und einen Therapieerfolg mit langfristigem Erhalt der Sehschärfe ermöglichen (67).

#### Eingeschränkter langfristiger Behandlungserfolg

Insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie der nAMD ist eine hohe Therapieadhärenz wichtig für den langfristigen Therapieerfolg. Klinische Studien haben gezeigt, dass der Erhalt der Sehschärfe möglich ist, wenn Patienten eine hohe Therapieadhärenz aufweisen (33, 73). Allerdings werden im klinischen Alltag durchschnittlich weniger IVT-Injektionen verabreicht als in klinischen Studien und in den Fachinformationen empfohlen (60, 62, 67, 71, 74–78). Die geringere Behandlungsfrequenz geht mit negativen Auswirkungen hinsichtlich der Sehschärfe, vor allem in Bezug auf den langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit, einher (71, 73, 74, 76–78). Es zeigt sich langfristig ein progressiver Verlust der Sehfähigkeit bis hin zur Erblindung aufgrund

der zu geringen Therapieadhärenz (55, 67, 77, 79–81). Zum Beispiel verloren 34 % der Patienten aus der ANCHOR/MARINA Studie, die innerhalb der klinischen Routine weiterbehandelt wurden (HORIZON-Studie), über einen Zeitraum von 7 Jahren ≥ 15 Buchstaben (81). Neben der Sehverschlechterung ist langfristig das Risiko für die Entwicklung einer Fibrose und einer makulären Atrophie mit folgendem Sehverlust durch eine zu geringe Behandlungsfrequenz erhöht (81, 82). So entwickelten z. B. 61 % der Patienten aus der SEVEN-UP Erweiterungsstudie eine submakuläre Fibrose und 98 % eine makuläre Atrophie, welche als primärer Grund für den Sehverlust bewertet wurde (81).

Die Flexibilisierung der Behandlungsschemata bei gleichzeitigem Erhalt des Therapieerfolgs stellt bei anti-VEGF-Wirkstoffen ein wichtiges Mittel für eine Verbesserung der Therapieadhärenz dar (33). Dennoch zeigt sich, dass viele Patienten die Kriterien für eine Intervallverlängerung mit den aktuellen anti-VEGF-Wirkstoffen nicht erreichen, da ihre Erkrankung weiterhin aktiv ist (80, 83, 84). In Abhängigkeit vom Wirkstoff werden Behandlungsintervalle von 10-12 Wochen nur in 20-47,7 % der Patienten nach 2 Jahren Behandlung erreicht, während die Mehrzahl der Patienten ein kürzeres Intervall mit Behandlungen mindestens alle 8 Wochen zur Aufrechterhaltung des Behandlungserfolges benötigt (80, 83, 84).

#### Behandlungsbarrieren

Häufige Behandlungs- und Kontrolltermine stellen für Patienten mit nAMD eine Behandlungsbarriere dar, da die erforderliche Frequenz der Termine für den Patienten eine hohe Belastung in Bezug auf die verwendete Zeit, Angst vor IVT-Injektionen und mit der IVOM einhergehenden Nebenwirkungen darstellt (44, 85, 86). Ein systematischer Review zeigt, dass bis zu 60 % der Patienten zu Monat 24 nach Therapiestart nicht adhärent sind (68). Zudem ist die Abbruchrate hoch (68, 70, 76). Daten aus der nationalen PERSEUS Studie zeigen, dass nur 38 % der Patienten die Behandlung über den 2-jährigen Beobachtungszeitraum beibehielten (76). Die Gründe für den Behandlungsabbruch sind multidimensional, wobei neben einer fehlenden Verbesserung der Sehfähigkeit auch die Frequenz der Behandlungsbesuche als einer der Faktoren benannt wird (68). Dem entgegen steht, dass für einen adäquaten Langzeiterfolg der Therapie häufige, bis zu monatliche Kontroll- und Behandlungstermine notwendig sind, um langfrisitig einen Erhalt der Sehfähigkeit zu erreichen (55, 84, 87). Der Behandlungsaufwand umfasst im genaueren betrachtet die erforderliche Zeit für die Behandlung als solche, aber auch die Organisation der Fahrten. Die IVOM geht zudem mit Angst vor injektionsbedingten Schmerzen einher (85, 88). Für jeden Behandlungs- und Kontrolltermin ergibt sich ein erheblicher zeitlicher Aufwand, der sich pro Termin auf fast 12 Stunden, einschließlich der Anreise, der Wartezeit, der Behandlungszeit und der Erholung nach dem Termin summieren kann (89, 90). Viele der nAMD-Patienten sind darauf angewiesen, dass ihre Familienangehörigen sie zu den Behandlungs- bzw. den Kontrolltermine begleiten, wieder nach Hause fahren sowie in den ersten 24 Stunden nach der Behandlung unterstützen (89, 91). So entsteht auch für die Angehörigen eine zeitliche und psychische Belastung (92-94). Eine Verlängerung des Behandlungsintervalls verspricht folglich eine Entlastung der Patienten und der Angehörigen und verbessert potenziell die Therapieadhärenz. Patientenbefragungen

bestätigen, dass eine Therapie mit einem Schema bevorzugt wird, welches eine Aufrechterhaltung des Sehens bei weniger frequenten Behandlungen ermöglicht (89, 95).

#### Unzureichendes Ansprechen auf bisherige Therapien

Zusätzlich ist bekannt, dass ein Teil der nAMD-Patienten nicht oder nicht ausreichend auf eine anti-VEGF-Behandlung anspricht, sodass hier ein Bedarf für neue Behandlungsoptionen besteht (96, 97). Es wird angenommen, dass bis zu 50 % der nAMD-Patienten nur unzureichend auf die Therapie mit einem anti-VEGF-Wirkstoff ansprechen (96–103). Es werden daher neue, alternative Behandlungsstrategien benötigt, die andere Wirkansätze verfolgen als eine alleinige Inhibition von VEGF.

#### **Fazit**

Zusammenfassend besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen Behandlungsmethoden, die längere Behandlungsintervalle bei gleichzeitig hoher und langfristiger Wirksamkeit bieten und damit im klinischen Alltag die Bedürfnisse der Patienten nach einem geringeren injektionsbedingten Behandlungsaufwand erfüllen (89, 95). Die Therapieadhärenz wird durch die Aussicht auf weniger IVT-Injektionen potenziell verbessert, was für die Aufrechterhaltung des Behandlungserfolges und damit dem langfristigen Erhalt der Sehkraft ausschlaggebend ist.

#### Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Faricimab

Mit Faricimab steht der erste bi-spezifische Antikörper zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nAMD zur Verfügung, der neben VEGF-A auch Ang-2 bindet und somit zwei Hauptmediatoren der nAMD-Pathogenese hemmt. VEGF-A und Ang-2 verstärken sich in der Destabilisierung des Gefäßsystems der Netzhaut gegenseitig und zeigen eine synergistische Wirkung. Der bi-spezifische Wirkmechanismus von Faricimab hat eine gefäßstabilisierende anti-inflammatorische Wirkung, wodurch potenziell eine Verlängerung Behandlungsintervalle ermöglicht wird. Die Zulassungsstudien TENAYA und LUCERNE zeigen, dass die Behandlung mit Faricimab eine vergleichbare Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich Aflibercept erzielt, bei einer gleichzeitigen Verlängerung Behandlungsintervalle auf bis zu 16 Wochen (Q16W) im 2. Behandlungsjahr.

Mit Faricimab steht nAMD-Patienten damit eine innovative Therapie zur Verfügung, die bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu den etablierten VEGF-Inhibitoren ein längeres Behandlungsintervall ermöglicht und damit einhergehend weniger IVT-Injektionen bedarf. Gerade bei dieser chronischen Erkrankung wirkt sich eine geringere Anzahl an IVT-Injektionen langfristig über viele Jahre hinweg aus. Diese geringere Behandlungsbarriere erleichtert es den Patienten langfristig adhärent zu bleiben, was für die Aufechterhaltung des Behandlungserfolges und damit dem langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit ausschlaggebend ist.

#### 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.

Das Anwendungsgebiet von Faricimab (Vabysmo<sup>®</sup>) lautet wie folgt: Erwachsene Patienten mit nAMD (65).

#### Epidemiologische Daten für Deutschland

Die nAMD ist eine degenerative Erkrankung der Makula, die sich aus einer AMD entwickeln kann. Wie bereits der Name der Erkrankung verdeutlicht, ist sie stark vom Alter abhängig: Mehr als 90 % der Patienten sind 60 Jahre oder älter, über 40 % der Patienten sind 80 Jahre oder älter (11). Epidemiologische Daten für die nAMD in Deutschland sind nur wenige vorhanden. Ausgehend von der Prävalenz der AMD, die die DOG mit etwa 1,6 Millionen Patienten angibt, und unter der Annahme, dass die nAMD annähernd 15 % der AMD-Patienten betrifft, ergibt sich eine Prävalenzschätzung für die nAMD von rund 240.000 Patienten (8, 9, 104, 105). Diese Größenordnung wird ebenso in einer volkswirtschaftlichen Analyse verschiedener Augenerkrankungen geschätzt (106). Die Study of Health in Pomerania mit 4.420 Teilnehmenden zwischen 29 und 79 Jahren ergab eine nAMD-Prävalenz von 0,3 % (226.000 Patienten) (105, 107). Die Rotterdam Studie, eine niederländische prospektive Kohortenstudie mit mehr als 6.000 Teilnehmenden ab 55 Jahren, ermittelte eine nAMD-Prävalenz von 1,1 % (350.000 Patienten) (105, 108). Die European Eye Study, eine multizentrische Querschnittsstudie mit mehr als 5.000 Teilnehmenden in sieben europäischen Ländern, ergab eine nAMD-Prävalenz ab 65 Jahren von 2,3 % (429.650 Patienten) (105, 109). Auch Angaben zur Inzidenz der nAMD in Deutschland sind nur wenig vorhanden. In der Gutenberg Gesundheitsstudie, eine prospektive Populationsstudie zu verschiedenen Erkrankungen im Raum Mainz mit mehr als 15.000 Teilnehmenden zwischen 35 und 74 Jahren, wurde eine kumulative 5-Jahre-Inzidenz für die AMD von 2,0 % ermittelt. Unter der Annahme, dass die nAMD etwa 15 % der AMD-Patienten betrifft, ergibt sich eine kumulative 5-Jahre-Inzidenz von 0,3 % (8, 9, 105, 110). Die Rotterdam Studie ermittelte eine 5-Jahre-Inzidenz für die nAMD von 0,5 % (111).

Da die verfügbaren Quellen teils nur Schätzungen angeben und zum Teil die höheren Altersgruppen nicht vollständig berücksichtigen, wurde eine Sekundärdatenanalyse in der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung in Auftrag gegeben. Die Datenbank enthält Daten von etwa 3,5 Millionen Versicherten aus 16 Krankenkassen in Deutschland und ist repräsentativ für die Gesamt-Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) (11, 112–115). In einem retrospektiven Studiendesign wurden vollversicherte GKV-Patienten ab 18 Jahren in den Berichtsjahren 2014 bis 2020 analysiert. Da es für den Großteil des Analysezeitraums keinen für die nAMD spezifischen International Classification of Diseases

(ICD)-10-Code gibt (dieser wurde erst im Jahr 2020 eingeführt), wurden prävalente Patienten wie folgt definiert: Angelehnt an das Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich-Kriterium M2Q mussten entweder zwei gesicherte ambulante Diagnosen oder eine stationäre Hauptdiagnose mit dem ICD-10-Code H35.3 (Degeneration der Makula und des hinteren Poles) in zwei verschiedenen Quartalen des jeweiligen Jahres vorliegen (116). Um die Diagnose abzusichern und die nAMD von anderen degenerativen Veränderungen der Makula abzugrenzen, wurde als weiteres Aufgreifkriterium die Diagnostik angewendet: Es musste mindestens eine beobachtbare nAMD-relevante Diagnostik (FFA oder OCT-Bildgebung) für die jeweiligen Patienten dokumentiert sein (siehe Abbildung 3-1). Die Rationale für diese Unterscheidung ist, dass vor Anwendung von Arzneimitteln durch IVT-Injektion bei indizierter Therapie einer nAMD eines der genannten diagnostischen Verfahren durchgeführt werden muss (117). In der beschriebenen Sekundärdatenanalyse wurden bei einer Prävalenz von 0,62 % 379.677 Patienten ermittelt, die eine diagnostizierte nAMD hatten. Zur Berechnung der Inzidenz wurden zwei diagnosefreie Vorjahre als zusätzliches Aufgreifkriterium definiert. Dadurch ergab sich eine Inzidenz von 0,4 % bzw. 241.607 Patienten (11).

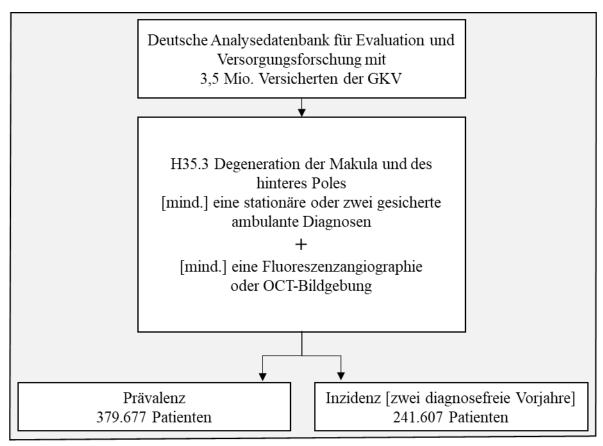


Abbildung 3-1: Prävalenz- und Inzidenzdefinition in der Sekundärdatenanalyse in der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, schematische Darstellung

Quelle: (11)

Frauen und Männer scheinen gleich häufig von einer nAMD betroffen zu sein: In der oben beschriebenen Sekundärdatenanalyse sind 55 % der nAMD-Patienten Frauen und 45 % Männer (11). In der Gutenberg Gesundheitsstudie wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Prävalenz beobachtet (118). Es gibt auch Untersuchungen, die Geschlechterunterschiede bei der Häufigkeit der degenerativen Veränderungen beobachtet haben, jedoch ohne eindeutige Ausprägungen (109, 119).

Die Aktualität und die große Datenbasis der beschriebenen Sekundärdatenanalyse ermöglichen eine ausreichende Repräsentativität der Bevölkerung in Deutschland. Zudem ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext durch Daten aus dem deutschen Versorgungssystem sichergestellt. Aus diesen Gründen wurde diese zur Bestimmung des plausibelsten Wertes für die Patienten in der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet verwendet.

#### Ermittlung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet

Zur Ermittlung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Prävalenz der nAMD verwendet. Für den plausibelsten Wert wird die oben beschriebene Sekundärdatenanalyse verwendet. Um möglichen Unsicherheiten in der verwendeten Quelle Rechnung zu tragen, wird ebenfalls eine Unsicherheitsspanne in Form einer Obergrenze angegeben. Für die Berechnung der Obergrenze wird die European Eye Study verwendet. Eine Beschreibung der Berechnungen ist als Quelle hinterlegt (105).

Tabelle 3-1: Zielpopulation im Anwendungsgebiet inklusive Unsicherheitsspanne

Zielpopulation von Faricimab im Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	Plausibelster Wert <sup>b</sup>	Obergrenze <sup>c</sup>			
Erwachsene Patienten mit nAMD	379.677	429.650			
<sup>a</sup> Fachinformation (65) <sup>b</sup> Studienbericht Sekundärdatenanalyse nAMD und DME (11) <sup>c</sup> European Eye Study (105, 109)					

Der plausibelste Wert für die Zielpopulation, die für eine Behandlung mit Faricimab in Frage kommt, beträgt 379.677 Patienten, mit einer Obergrenze von 429.650 Patienten (siehe Tabelle 3-1). Die Angabe ist plausibel, jedoch werden einige Modellannahmen getroffen: Eine leichte Unterschätzung in der Anzahl der Patienten kann entstehen, da nicht bei allen prävalenten nAMD-Patienten eine Diagnostik durchgeführt wird oder werden kann; diese Diagnostik wird in der Sekundärdatenanalyse aber zur Abgrenzung der nAMD-Diagnose von anderen degenerativen Makulaerkrankungen verwendet (11). Weiterhin kann eine leichte Unterschätzung der potenziellen Anwendungen auch dadurch vorliegen, dass die nAMD sowohl ein als auch beide Augen betreffen kann, die jeweiligen Patienten trotz zweifacher Behandlung jedoch nur einfach in die Berechnungen einfließen (11).

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.

Zukünftig ist von einem Anstieg der Patienten mit nAMD auszugehen. Das Alter gilt als größter Risikofaktor einer AMD und ihrer Folgeerkrankungen (120, 121). Die World Health Organization (WHO) schätzt eine Zunahme der Disability Adjusted Life Years für AMD von fast 14 % bis 2030 (104). Wie eingangs beschrieben, lässt sich in der für den plausibelsten Wert verwendeten Sekundärdatenanalyse eine deutliche Zunahme der Patienten mit steigendem Alter beobachten: Mehr als 90 % der Patienten sind 60 Jahre oder älter, über 40 % der Patienten sind 80 Jahre oder älter (11). Auch andere Untersuchungen zeigen eine Abhängigkeit der nAMD vom Alter: Die Gutenberg Gesundheitsstudie ermittelte in der höchsten Altersgruppe der Studie (65 bis 74 Jahre) eine vierfach höhere nAMD-Prävalenz als in der Gesamtkohorte (118). Die European Eye Study ergab ein bis zu 10-fach höheres nAMD-Risiko für Personen über 80 Jahren im Vergleich zu Personen zwischen 65 und 69 Jahren (109). Ein Anstieg an Patienten mit nAMD ist daher aufgrund der Veränderungen der Altersstruktur und der Zunahme an älteren Personen in der Bevölkerung sehr wahrscheinlich (110, 122). Zudem ist anzunehmen, dass die Weiterentwicklung der Diagnostikverfahren in den nächsten Jahren zu einer zusätzlichen Zunahme an nAMD-Patienten führt, zum Beispiel durch die seit 2019 als Kassenleistung geltende OCT, die als nicht-invasive diagnostische Methode zu einer vermehrten Anwendung der Diagnostik und daher einer schnelleren und leichter zugänglichen Diagnose führen kann (123, 124).

Auch wenn ein Anstieg an nAMD-Patienten in der Zukunft wahrscheinlich ist, so lässt sich für die Jahre 2023 bis 2027 kein Trend quantifizieren; die beschriebene Sekundärdatenanalyse ergab im zeitlichen Verlauf über 6 Jahre keine deutliche Veränderung der Prävalenz, die zur Berechnung angewendet werden konnte (11). Für die geschätzte Entwicklung in den Jahren 2023 bis 2027 wird daher der für 2022 ermittelte Wert in Tabelle 3-2 fortgeschrieben, auch wenn dieser aus den oben beschriebenen Gründen tendenziell eine Unterschätzung darstellt.

Tabelle 3-2: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2023 bis 2027

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027
Obergrenze <sup>a</sup>	429.650	429.650	429.650	429.650	429.650
Plausibelster Wert <sup>b</sup>	379.677	379.677	379.677	379.677	379.677
<sup>a</sup> European Eve Study (105, 109)					

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Studienbericht Sekundärdatenanalyse nAMD und DME (11)

#### **Fazit**

Die Zielpopulation für das Jahr 2022 für Faricimab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nAMD umfasst 379.677 Personen. Den Unsicherheiten wurde mit der Darstellung einer Obergrenze von 429.650 Personen Rechnung getragen (siehe Tabelle 3-1).

#### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: 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) <sup>a</sup>		
Faricimab	379.677–429.650	378.514–379.677		
<sup>a</sup> Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung im Jahr 2022: 88,1 % (105)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 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.

Zur Berechnung des Anteils an Versicherten in der GKV, die für eine Behandlung mit Faricimab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der Versicherten in der GKV von 2021 durch die durchschnittliche Bevölkerung 2021 geteilt (125, 126). Hieraus ergibt sich ein Anteil an der Gesamtbevölkerung von 88,1 % (73.294.342/83.196.078), dessen Gültigkeit auch für das Kalenderjahr 2022

angenommen wird (105). Der ermittelte Anteil der Zielpopulation an Versicherten in der GKV findet sich inklusive Angabe einer Unsicherheitsspanne in Tabelle 3-3.

Die in 3.2.3 beschriebene Sekundärdatenanalyse wurde auf Basis von 16 deutschen Krankenkassen durchgeführt und dann auf die Gesamt-GKV hochgerechnet (11). Die ermittelte Population von 379.677 Patienten ergibt damit schon die Anzahl an Versicherten in der GKV und wurde aus Tabelle 3-1 übertragen. Der errechnete GKV-Anteil wird daher nur auf die Obergrenze angewendet, wodurch der Wert der Obergrenze knapp unter den plausibelsten Wert fällt. Die sich ergebende Spanne der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation ist demnach sehr gering und die vergleichbare Größenordnung der Angaben in den verwendeten Quellen unterstützt deren Validität.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: 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
Faricimab	Erwachsene Patienten mit nAMD	nicht belegt	378.514–379.677

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der benannten Zielpopulation. Die Herleitung ist in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt.

#### 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.

#### Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Relevante Literatur wurde über eine orientierende Literaturrecherche in PubMed ermittelt. Die Beschreibung der Erkrankung, des klinischen Bildes, der Diagnose und der Behandlung der nAMD sowie des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen.

#### Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz wurden einer Sekundärdatenanalyse auf Basis von 16 deutschen Krankenkassen sowie publizierten Studien aus einer orientierenden Literatursuche entnommen (11, 109). Die Zahlen des statistischen Bundesamts zur Bevölkerung in Deutschland von 2022 bis 2027 stammen aus der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (BEV-VARIANTE-02, G2L2W2) (122). Diese Variante wird verwendet, da sie der aktuell vom Robert Koch-Institut in den Berichtsheften genutzten Variante entspricht.

#### Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.4

Der Anteil der Versicherten in der GKV wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (126). Für die Bevölkerungszahlen bis 2020 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts verwendet, welcher auf dem Zensus 2011 basiert (125).

### Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.5

Zur Charakterisierung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde das Modul 4 B von Faricimab herangezogen.

#### 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. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet; 392(10153):1147–59, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
- 2. Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. Genes Dis; 9(1):62–79, 2021. doi: 10.1016/j.gendis.2021.02.009.
- 3. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. N Engl J Med; 358(24):2606–17, 2008. doi: 10.1056/NEJMra0801537.
- 4. IQWiG. Altersabhängige Makuladegeneration (AMD): Stand 20.11.2020. URL: https://www.gesundheitsinformation.de/altersabhaengige-makuladegeneration-amd.html#:~:text=Bei%20der%20altersabh%C3%A4ngigen%20Makuladegeneration%20ist,behindern%20die%20Versorgung%20der%20Netzhaut%20 [aufgerufen am: 15.07.2022].
- 5. Bright Focus Foundation. Age-Related Macular Degeneration: Facts & Figures: Stand: Juli 2021. URL: https://www.brightfocus.org/macular/article/age-related-macular-facts-figures [aufgerufen am: 15.07.2022].
- 6. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinie Nr. 21 Altersabhängige Makuladegeneration AMD, 2015.
- 7. van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. J Pathol; 232(2):151–64, 2014. doi: 10.1002/path.4266.
- 8. Samanta A, Aziz AA, Jhingan M, Singh SR, Khanani AM, Chhablani J. Emerging Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2020. Asia Pac J Ophthalmol (Phila); 9(3):250–9, 2020. doi: 10.1097/APO.0000000000000291.
- 9. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL, Friedman DS, Klein R et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. Arch Ophthalmol; 121(11):1621–4, 2003. doi: 10.1001/archopht.121.11.1621.
- 10. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piault E, Evans C, Zlateva G et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol; 10:31, 2010. doi: 10.1186/1471-2415-10-31.

- 11. Gesundheitsforen Leipzig. Epidemiologie und Therapie von nAMD und DME in Deutschland: Sekundärdatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig im Auftrag der Roche Pharma AG; 2022.
- 12. Flores R, Carneiro Â, Vieira M, Tenreiro S, Seabra MC. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. Ophthalmologica; 244(6):495–511, 2021. doi: 10.1159/000517520.
- 13. NICE. Age-related macular degeneration NICE guideline [NG82]: Stand 23.01.2018; 2018.
- 14. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res; 54:64–102, 2016. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003.
- 15. Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB, Lechanteur YTE, den Hollander AI. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. Ophthalmic Physiol Opt; 40(2):140–70, 2020. doi: 10.1111/opo.12675.
- 16. Parikh R, Avery RL, Saroj N, Thompson D, Freund KB. Incidence of New Choroidal Neovascularization in Fellow Eyes of Patients With Age-Related Macular Degeneration Treated With Intravitreal Aflibercept or Ranibizumab. JAMA Ophthalmol; 137(8):914–20, 2019. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.1947.
- 17. Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. Dtsch Arztebl Int; 117(29-30):513–20, 2020. doi: 10.3238/arztebl.2020.0513.
- 18. Hadziahmetovic M, Malek G. Age-Related Macular Degeneration Revisited: From Pathology and Cellular Stress to Potential Therapies. Front Cell Dev Biol; 8:612812, 2020. doi: 10.3389/fcell.2020.612812.
- 19. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. Neuron; 75(1):26–39, 2012. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.018.
- 20. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. Nat Rev Drug Discov; 16(9):635–61, 2017. doi: 10.1038/nrd.2016.278.
- 21. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Bo Tun SB et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. EMBO Mol Med; 8(11):1265–88, 2016. doi: 10.15252/emmm.201505889.
- 22. Heier JS, Singh RP, Wykoff CC, Csaky KG, Lai TYY, Loewenstein A et al. THE ANGIOPOIETIN/TIE PATHWAY IN RETINAL VASCULAR DISEASES: A Review. Retina; 41(1):1–19, 2021. doi: 10.1097/IAE.000000000003003.
- 23. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med; 9(6):669–76, 2003. doi: 10.1038/nm0603-669.
- 24. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. Nature; 407(6801):242–8, 2000. doi: 10.1038/35025215.

- 25. Gerber HP, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells. J Biol Chem; 273(21):13313–6, 1998. doi: 10.1074/jbc.273.21.13313.
- 26. Gerber HP, McMurtrey A, Kowalski J, Yan M, Keyt BA, Dixit V et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. J Biol Chem; 273(46):30336–43, 1998. doi: 10.1074/jbc.273.46.30336.
- 27. Ku DD, Zaleski JK, Liu S, Brock TA. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. Am J Physiol; 265(2 Pt 2):H586-92, 1993. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.2.H586.
- 28. Koch S, Tugues S, Li X, Gualandi L, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. Biochem J; 437(2):169–83, 2011. doi: 10.1042/BJ20110301.
- 29. Thomas M, Augustin HG. The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis. Angiogenesis; 12(2):125–37, 2009. doi: 10.1007/s10456-009-9147-3.
- 30. Thomas M, Felcht M, Kruse K, Kretschmer S, Deppermann C, Biesdorf A et al. Angiopoietin-2 stimulation of endothelial cells induces alphavbeta3 integrin internalization and degradation. J Biol Chem; 285(31):23842–9, 2010. doi: 10.1074/jbc.M109.097543.
- 31. Felcht M, Luck R, Schering A, Seidel P, Srivastava K, Hu J et al. Angiopoietin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling. J Clin Invest; 122(6):1991–2005, 2012. doi: 10.1172/JCI58832.
- 32. Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. Trends Immunol; 27(12):552–8, 2006. doi: 10.1016/j.it.2006.10.004.
- 33. 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. J Manag Care Spec Pharm; 24(2-a Suppl):S3-S15, 2018. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3.
- 34. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC et al. Age-related macular degeneration. Nat Rev Dis Primers; 7(1):31, 2021. doi: 10.1038/s41572-021-00265-2.
- 35. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. FASEB J; 14(7):835–46, 2000.
- 36. Wang L, Clark ME, Crossman DK, Kojima K, Messinger JD, Mobley JA et al. Abundant lipid and protein components of drusen. PLoS One; 5(4):e10329, 2010. doi: 10.1371/journal.pone.0010329.
- 37. Chakravarthy U, Evans J, Rosenfeld PJ. Age related macular degeneration. BMJ; 340:c981, 2010. doi: 10.1136/bmj.c981.

- 38. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355(14):1419–31, 2006. doi: 10.1056/NEJMoa054481.
- 39. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Davis MD et al. Tenyear follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. JAMA Ophthalmol; 132(3):272–7, 2014. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.6636.
- 40. Jong PTVM de. Age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355(14):1474–85, 2006. doi: 10.1056/NEJMra062326.
- 41. Yonekawa Y, Kim IK. Clinical characteristics and current treatment of age-related macular degeneration. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine; 5(1):a017178, 2014. doi: 10.1101/cshperspect.a017178.
- 42. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet; 379(9827):1728–38, 2012. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7.
- 43. Brown GC, Brown MM, Fischer DH. Photopsias: A Key to Diagnosis. Ophthalmology; 122(10):2084–94, 2015. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.025.
- 44. Soubrane G, Cruess A, Lotery A, Pauleikhoff D, Monès J, Xu X et al. Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. Arch Ophthalmol; 125(9):1249–54, 2007. doi: 10.1001/archopht.125.9.1249.
- 45. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. Retina; 21(5):416–34, 2001. doi: 10.1097/00006982-200110000-00003.
- 46. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. Ophthalmology; 127(5):616–36, 2020. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004.
- 47. Chhablani J, Hrsg. Choroidal Neovascularization // Choroidal neovascularization: S.93; ISBN: 978-981-15-2212-3. Singapore: Springer Singapore Pte. Limited; Springer; 2020.
- 48. Kokame GT. Polypoidal choroidal vasculopathy--an important diagnosis to make with therapeutic implications. Retina; 32(8):1446–8, 2012. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182695bf8.
- 49. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy. Surv Ophthalmol; 49(1):25–37, 2004. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.10.007.
- 50. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology; 127(1):P1-P65, 2020. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.024.
- 51. Ziemssen F, Feltgen N, Holz FG, Guthoff R, Ringwald A, Bertelmann T et al. Demographics of patients receiving Intravitreal anti-VEGF treatment in real-world

- practice: healthcare research data versus randomized controlled trials. BMC Ophthalmol; 17(1):7, 2017. doi: 10.1186/s12886-017-0401-y.
- 52. Ying G-S, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology; 120(1):122–9, 2013. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.042.
- 53. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Stand Februar 2020. Ophthalmologe; 117(8):746–54, 2020. doi: 10.1007/s00347-020-01117-2.
- 54. G-BA. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des G-BA über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ): Vom 18.12.2018; 2018.
- 55. Baumal CR. Wet age-related macular degeneration: treatment advances to reduce the injection burden. Am J Manag Care; 26(5 Suppl):S103-S111, 2020. doi: 10.37765/ajmc.2020.43435.
- 56. Evans RN, Reeves BC, Maguire MG, Martin DF, Muldrew A, Peto T et al. Associations of Variation in Retinal Thickness With Visual Acuity and Anatomic Outcomes in Eyes With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Lesions Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. JAMA Ophthalmol; 138(10):1043–51, 2020. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3001.
- 57. Fursova AZ, Chubar NV, Tarasov MS, Vasilyeva MA, Pustovaya GG, Saifullina IF. Prognosticheskie faktory éffektivnosti antiangiogennoĭ terapii pri neovaskuliarnoĭ vozrastnoĭ makuliarnoĭ degeneratsii. Vestn Oftalmol; 134(1):48–55, 2018. doi: 10.17116/oftalma2018134148-55.
- 58. Hirami Y, Mandai M, Takahashi M, Teramukai S, Tada H, Yoshimura N. Association of clinical characteristics with disease subtypes, initial visual acuity, and visual prognosis in neovascular age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol; 53(4):396–407, 2009. doi: 10.1007/s10384-009-0669-4.
- 59. Sandner D. Sonderformen choroidaler Neovaskularisationsmembranen. Klin Monatsbl Augenheilkd; 235(8):905–26, 2018. doi: 10.1055/s-0042-123833.
- 60. Novartis. Fachinformation Lucentis® (Ranibizumab): Stand November 2021; 2021.
- 61. Novartis. Fachinformation Beovu® (Brolucizumab): Stand März 2022; 2022.
- 62. Bayer AG. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand Juli 2021; 2021.
- 63. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol; 143(4):566–83, 2007. doi: 10.1016/j.ajo.2007.01.028.

64.

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; 125(1):57–65, 2018. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.014.
- Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand 09/2022; 2022. 65.
- Mirshahi A, Müther P, Khoramnia R. Erfolgreiche Therapie der altersabhängigen 66. Makuladegeneration in der klinischen Praxis. CME-Verlag, 2019.
- 67. Monés J, Singh RP, Bandello F, Souied E, Liu X, Gale R. Undertreatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration after 10 Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Real World: The Need for A Change of Mindset. Ophthalmologica; 243(1):1–8, 2020. doi: 10.1159/000502747.
- Okada M, Mitchell P, Finger RP, Eldem B, Talks SJ, Hirst C et al. Nonadherence or 68. Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed-Methods Systematic Review. Ophthalmology; 128(2):234–47, 2021. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.07.060.
- Ehlken C, Ziemssen F, Eter N, Lanzl I, Kaymak H, Lommatzsch A et al. Systematic 69. review: non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 258(10):2077–90, 2020. doi: 10.1007/s00417-020-04798-2.
- 70. Heimes B, Gunnemann F, Ziegler M, Gutfleisch M, Spital G, Pauleikhoff D et al. Compliance von Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration unter Anti-VEGF-Therapie: Analyse und Verbesserungsvorschläge. Ophthalmologe; 113(11):925–32, 2016. doi: 10.1007/s00347-016-0275-z.
- 71. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z et al. Retrospektive Untersuchung der Anti-VEGF-Behandlungsrealität und Wirksamkeit bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) in Deutschland: Behandlungsrealität von Ranibizumab bei nAMD in Deutschland. Ophthalmologe; 112(3):246–54, 2015. doi: 10.1007/s00347-014-3217-7.
- Droege KM, Muether PS, Hermann MM, Caramoy A, Viebahn U, Kirchhof B et al. 72. Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 251(5):1281–4, 2013. doi: 10.1007/s00417-012-2177-3.
- Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment 73. adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. Clin Ophthalmol; 12:13-20, 2018. doi: 10.2147/OPTH.S151611.
- Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, Williams DF. Visual Acuity Outcomes and Anti-74. Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Intensity in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients: A Real-World Analysis of 49 485 Eyes. Ophthalmology Retina; 4(1):19–30, 2020. doi: 10.1016/j.oret.2019.05.017.
- Mehta H, Tufail A, Daien V, Lee AY, Nguyen V, Ozturk M et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. Prog Retin Eye Res; 65:127–46, 2018. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.12.002.

- 76. Eter N, Hasanbasic Z, Keramas G, Rech C, Sachs H, Schilling H et al. PERSEUS 24-month analysis: a prospective non-interventional study to assess the effectiveness of intravitreal aflibercept in routine clinical practice in Germany in patients with neovascular age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 259(8):2213–23, 2021. doi: 10.1007/s00417-021-05073-8.
- 77. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet agerelated macular degeneration. Br J Ophthalmol; 99(2):220–6, 2015. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327.
- 78. Sachs HG, Wilke RGH. Real-Life-Daten zur Anti-VEGF-Therapie: Therapieadhärenz bestimmt den Visuserhalt bei neovaskulärer AMD. Klin Monatsbl Augenheilkd; 233(8):958–64, 2016. doi: 10.1055/s-0041-107672.
- 79. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Hykin P et al. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. Br J Ophthalmol; 100(12):1623–8, 2016. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308166.
- 80. Lanzetta P, Loewenstein A. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 255(7):1259–73, 2017. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4.
- 81. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). Ophthalmology; 120(11):2292–9, 2013. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046.
- 82. Angermann R, Franchi A, Stöckl V, Rettenwander J, Rettenwander T, Goldin D et al. Intravitreal Aflibercept Therapy and Treatment Outcomes of Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a Real-Life Setting: A Five-Year Follow-Up Investigation. Ophthalmol Ther; 11(2):559–71, 2022. doi: 10.1007/s40123-022-00452-8.
- 83. Brown D, Heier JS, Boyer DS, Freund KB, Kaiser P, Kim JE et al. Current Best Clinical Practices—Management of Neovascular AMD. Journal of VitreoRetinal Diseases; 1(5):294–7, 2017. doi: 10.1177/2474126417725946.
- 84. Garweg JG, Gerhardt C. Disease stability and extended dosing under anti-VEGF treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD) a meta-analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 259(8):2181–92, 2021. doi: 10.1007/s00417-020-05048-1.
- 85. Müller S, Ehlken C, Bauer-Steinhusen U, Lechtenfeld W, Hasanbasic Z, Agostini HT et al. Treatment of age-related neovascular macular degeneration: the patient's perspective. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 255(11):2237–46, 2017. doi: 10.1007/s00417-017-3739-1.
- 86. Varano M, Eter N, Winyard S, Wittrup-Jensen KU, Navarro R, Heraghty J. The emotional and physical impact of wet age-related macular degeneration: findings from

- the wAMD Patient and Caregiver Survey. Clin Ophthalmol; 10:257–67, 2016. doi: 10.2147/OPTH.S92616.
- 87. Maguire MG, Martin DF, Ying G-S, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology; 123(8):1751–61, 2016. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.03.045.
- 88. Senra H, Balaskas K, Mahmoodi N, Aslam T. Experience of Anti-VEGF Treatment and Clinical Levels of Depression and Anxiety in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol; 177:213–24, 2017. doi: 10.1016/j.ajo.2017.03.005.
- 89. Schmid A, Bucher F, Liczenczias E, Maslanka Figueroa S, Müller B, Agostini HT. nAMD: optimization of patient care and patient-oriented information with the help of an internet-based survey. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2022. doi: 10.1007/s00417-022-05678-7.
- 90. Prenner JL, Halperin LS, Rycroft C, Hogue S, Williams Liu Z, Seibert R. Disease Burden in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: Findings From a Time-and-Motion Study. Am J Ophthalmol; 160(4):725-31.e1, 2015. doi: 10.1016/j.ajo.2015.06.023.
- 91. Vukicevic M, Heraghty J, Cummins R, Gopinath B, Mitchell P. Caregiver perceptions about the impact of caring for patients with wet age-related macular degeneration. Eye (Lond); 30(3):413–21, 2016. doi: 10.1038/eye.2015.235.
- 92. Sobolewska B, Sabsabi M, Ziemssen F. Importance of Treatment Duration: Unmasking Barriers and Discovering the Reasons for Undertreatment of Anti-VEGF Agents in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Clin Ophthalmol; 15:4317–26, 2021. doi: 10.2147/OPTH.S325763.
- 93. Gohil R, Crosby-Nwaobi R, Forbes A, Burton B, Hykin P, Sivaprasad S. Caregiver Burden in Patients Receiving Ranibizumab Therapy for Neovascular Age Related Macular Degeneration. PLoS One; 10(6):e0129361, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0129361.
- 94. Gopinath B, Kifley A, Cummins R, Heraghty J, Mitchell P. Predictors of psychological distress in caregivers of older persons with wet age-related macular degeneration. Aging Ment Health; 19(3):239–46, 2015. doi: 10.1080/13607863.2014.924477.
- 95. Baxter JM, Fotheringham AJ, Foss AJE. Determining patient preferences in the management of neovascular age-related macular degeneration: a conjoint analysis. Eye (Lond); 30(5):698–704, 2016. doi: 10.1038/eye.2016.18.
- 96. Turgut B. The non-Responsiveness to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents in the Treatment of Neovascularage-Related Macular Degeneration. AOVS; 6(6), 2017. doi: 10.15406/aovs.2017.06.00202.
- 97. Yang S, Zhao J, Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. Drug Des Devel Ther; 10:1857–67, 2016. doi: 10.2147/DDDT.S97653.

- 98. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. Ophthalmology; 118(3):523–30, 2011. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.07.011.
- 99. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology; 119(12):2537–48, 2012. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
- 100. Suzuki M, Nagai N, Izumi-Nagai K, Shinoda H, Koto T, Uchida A et al. Predictive factors for non-response to intravitreal ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol; 98(9):1186–91, 2014. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304670.
- 101. Lux A, Llacer H, Heussen FMA, Joussen AM. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. Br J Ophthalmol; 91(10):1318–22, 2007. doi: 10.1136/bjo.2006.113902.
- 102. Krebs I, Glittenberg C, Ansari-Shahrezaei S, Hagen S, Steiner I, Binder S. Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in agerelated macular degeneration. Br J Ophthalmol; 97(11):1443–6, 2013. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303513.
- 103. Otsuji T, Nagai Y, Sho K, Tsumura A, Koike N, Tsuda M et al. Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD). Clin Ophthalmol; 7:1487–90, 2013. doi: 10.2147/OPTH.S46317.
- 104. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Gesellschaft für Augenheilkunde. Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Versorgung in Deutschland, 2012.
- 105. Roche. Technisches Dokument: nAMD; 2022.
- 106. Hirneiß C, Kampik A, Neubauer AS. Volkswirtschaftliche Kosten von Augenerkrankungen. Ophthalmologe; 111(5):420–7, 2014. doi: 10.1007/s00347-013-2921-z.
- 107. Lüdtke L, Jürgens C, Ittermann T, Völzke 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; 25:6383–90, 2019. doi: 10.12659/MSM.915493.
- 108. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CFL et al. The Prevalence of Age-related Maculopathy in the Rotterdam Study. Ophthalmology; 102(2):205–10, 1995. doi: 10.1016/S0161-6420(95)31034-2.
- 109. Augood CA, Vingerling JR, Jong PTVM de, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). Arch Ophthalmol; 124(4):529–35, 2006. doi: 10.1001/archopht.124.4.529.
- 110. Korb CA, Elbaz H, Schuster AK, Nickels S, Ponto KA, Schulz A et al. Five-year cumulative incidence and progression of age-related macular degeneration: results from the German population-based Gutenberg Health Study (GHS). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2021. doi: 10.1007/s00417-021-05312-y.

- 111. van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, Jong PTVM de. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. Arch Ophthalmol; 121(4):519–26, 2003. doi: 10.1001/archopht.121.4.519.
- 112. Hapfelmeier A, Dippel F, Schinzel S, Holz B, Seiffert A, Mäurer M. Aktuelle Aspekte zur Versorgungssituation und zu den Behandlungskosten bei Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland. Gesundh ökon Qual manag; 19(05):210–6, 2014. doi: 10.1055/s-0033-1335883.
- 113. Dippel F-W, Mäurer M, Schinzel S, Müller-Bohn T, Larisch K. Krankenversicherungsdaten bestätigen hohe Prävalenz der Multiplen Sklerose. Akt Neurol; 42(04):191–6, 2015. doi: 10.1055/s-0034-1387640.
- 114. Ertl J, Hapfelmeier J, Peckmann T, Forth B, Strzelczyk A. Guideline conform initial monotherapy increases in patients with focal epilepsy: A population-based study on German health insurance data. Seizure; 41:9–15, 2016. doi: 10.1016/j.seizure.2016.07.001.
- 115. Strzelczyk A, Ansorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, Erder MH, Rosenow F. Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany. Epilepsia; 58(9):1533–41, 2017. doi: 10.1111/epi.13837.
- 116. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2022: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2022. URL: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/[aufgerufen am: 23.08.2022].
- 117. KBV. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach §135 Abs. 2 SGB V zur intravitrealen Medikamenteneingabe vom 1. Oktober 2014 in der ab dem 1. Juli 2021 geltenden Fassung: Qualitätssicherungsvereinbarung IVM, 2021.
- 118. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 252(9):1403–11, 2014. doi: 10.1007/s00417-014-2591-9.
- 119. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Nieto FJ, Huang GH et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. Arch Ophthalmol; 128(6):750–8, 2010. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.92.
- 120. Brandl C, Stark KJ, Wintergerst M, Heinemann M, Heid IM, Finger RP. Epidemiologie der altersbedingten Makuladegeneration. Ophthalmologe; 113(9):735–45, 2016. doi: 10.1007/s00347-016-0341-6.
- 121. Schrader WF. Altersbedingte Makuladegeneration: Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft. Ophthalmologe; 103(9):742–8, 2006. doi: 10.1007/s00347-006-1418-4.
- 122. DESTATIS. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 BEV-VARIANTE-02 (G2L2W2): Bevölkerung in 1000 (Prognose) nach der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2021.

- 123. Boussaid I, Augustin AJ. Update Diabetische Retinopathie. Kompass Ophthalmol; 6(4):188–91, 2020. doi: 10.1159/000511952.
- 124. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ); 2018.
- 125. DESTATIS. Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht.; 2021.
- 126. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021: Stand: 31.03.2022; 2022.

#### 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 <u>alle</u> vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimitt	tel			
Faricimab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Initial 4 monatliche IVT-Injektionen Anschließend	1. Jahr: 6–8 2. Jahr:	1
		Intervalle von alle 8,12 oder 16 Wochen möglich	3–6	
Zweckmäßige Vergleichsth	erapie			
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	Initial 3 monatliche IVT-Injektionen, gefolgt von einer IVT-Injektion alle 2 Monate Verlängerung des 2-monatigen Intervalls entsprechend T&E- Schema möglich	1. Jahr: 6–7,5 2. Jahr: 3–12	1
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Initial mindestens 3 monatliche IVT- Injektionen Anschließend T&E-Schema mit Intervallverlängerung möglich	1. Jahr: 7–12 2. Jahr: 3–12	1

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.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

#### **Faricimab**

Die empfohlene Dosis von Faricimab beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als IVT-Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Dosen.

Anschließend wird 20 und/oder 24 Wochen nach Einleitung der Behandlung eine Beurteilung der Krankheitsaktivität basierend auf den anatomischen und/oder visuellen Befunden empfohlen, um die Behandlung an den individuellen Patienten anpassen zu können. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen (4 Monate) zu erwägen. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität ist 1 Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) oder 12 Wochen (3 Monate) zu erwägen. Für Behandlungsintervalle von 8 Wochen oder weniger zwischen den IVT-Injektionen gibt es nur begrenzte Sicherheitsdaten. Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen, es besteht jedoch keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den IVT-Injektionen (1)

Damit resultiert im 1. Jahr eine Anzahl von 6 (bei einer Behandlung alle 4 Monate) bis 8 Behandlungen (bei einer Gabe alle 8 Wochen). Im 2. Jahr ergibt sich eine Spanne von 3 Behandlungen (bei einer Gabe alle 4 Monate) bis zu 6 Behandlungen, bei einem Abstand von 8 Wochen zwischen den IVT-Injektionen (siehe Abbildung 3-2).

#### **Aflibercept**

Für die Behandlung der nAMD beträgt die empfohlene Dosis von Aflibercept 2 mg, verabreicht als IVT-Injektion.

Die Behandlung mit Aflibercept wird mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert. Das Behandlungsintervall wird danach auf 2 Monate verlängert. Der Arzt kann basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das 2-monatige Behandlungsintervall aufrechterhalten oder entsprechend einem T&E-Dosierungsschema weiter verlängern. Dabei werden die Injektionsintervalle in 2- oder 4-wöchentlichen Schritten um einen stabilen funktionellen und/oder morphologischen verlängert, aufrechtzuerhalten. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund Behandlungsintervall entsprechend verschlechtert. sollte das verkürzt Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten oder weniger als 4 Wochen zwischen den IVT-Injektionen wurden nicht untersucht (2).

Damit resultiert im 1. Jahr eine Anzahl von 6 (bei T&E) bis 7,5 Behandlungen (bei Aufrechterhaltung des 2-monatigen Behandlungsintervalls). Im 2. Jahr ergibt sich eine Spanne von 3 Behandlungen (bei T&E auf das maximale Behandlungsintervall von 16 Wochen) bis zu 12 Behandlungen, bei einem Abstand von 4 Wochen zwischen den IVT-Injektionen (siehe Abbildung 3-2).

#### Ranibizumab

Die empfohlene Dosis für Ranibizumab bei Erwachsenen beträgt 0,5 mg, verabreicht als IVT-Injektion. Das Zeitintervall zwischen 2 IVT-Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens 4 Wochen betragen. Die Behandlung beginnt mit 1 IVT-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. Bei Patienten mit feuchter AMD können initial 3 oder mehr aufeinanderfolgende monatliche IVT-Injektionen notwendig sein

Anschließend sollten die Kontrollund Behandlungsintervalle auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien, vom Arzt festgelegt werden. Wenn Patienten entsprechend einem T&E-Schema behandelt werden, können, sobald der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, die Behandlungsintervalle schrittweise verlängert werden, bis Anzeichen einer Krankheitsaktivität oder einer Visusbeeinträchtigung zurückkehren. Bei der feuchten AMD sollte das Behandlungsintervall um nicht mehr als 2 Wochen auf einmal werden. Bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität sollte verlängert Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden (3).

Damit resultiert im 1. Jahr eine Spanne von 7 Behandlungen (bei T&E) bis zu 12 Behandlungen (bei kontinuierlichen monatlichen IVT-Injektionen). Im 2. Jahr ergibt sich eine Spanne von 3 Behandlungen (bei T&E) bis zu 12 Behandlungen, bei monatlichen IVT-Injektionen (siehe Abbildung 3-2).

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

		•		-	•			•	•		-		
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Monat Faricimab min. Faricimab max.	X	X	X	X				X				X	
Faricimab max.	X	X	X	X		X		X		X		X	l
Monat Faricimab min. Faricimab max	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Faricimab min.				X				X				X	
Faricimab max.		X		X		X		X		X		X	
		-	-	-	-						-	-	-
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	I
Monat Aflibercept min.	X	X	X		X			X				X	
Aflibercept max.	X	X	X		X		X		X		X		
		•	•	•	•						•	•	•
Monat	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	l
Monat Aflibercept min.				X				X				X	
Aflibercept max.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	-	•	•	•	•			-	-	•	•	•	•
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	I
<b>Monat</b> Ranibizumab min.	1 x	2 x	3 x	4	5 x	6	7 x	8	<b>9</b> x	10	11	12 x	
Monat Ranibizumab min. Ranibizumab max.	1 x x	2 x x	3 x x	4 x	5 x x	6 x	7 x x	8 x	9 x x	10 x	11 x	12 x x	
Monat Ranibizumab min. Ranibizumab max.	1 x x	2 x x	3 x x	<b>4</b> x	5 x x	<b>6</b> x	7 x x	<b>8</b> x	9 x x	10 x	11 x	12 x x	
								l	l				
	l							l	l				
Monat Ranibizumab min. Ranibizumab max.  Monat Ranibizumab min. Ranibizumab max.	13							l	l				

Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Injektionsschemata (minimale und maximale Anzahl an Injektionen) in der nAMD

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: 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			
Faricimab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Initial 4 monatliche IVT-Injektionen Anschließend	1. Jahr: 6–8 2. Jahr:
		Intervalle von alle 8,12 oder 16 Wochen möglich	3–6
Zweckmäßige Vergleichsther:	apie		
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	Initial 3 monatliche IVT-Injektionen, gefolgt von einer IVT-Injektion alle 2 Monate Verlängerung des 2-monatigen Intervalls entsprechend T&E- Schema möglich	1. Jahr: 6–7,5 2. Jahr: 3–12
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Initial mindestens 3 monatliche IVT- Injektionen Anschließend T&E-Schema mit Intervallverlängerung möglich	1. Jahr: 7–12 2. Jahr: 3–12

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.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage 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 Arzn	eimittel			
Faricimab	Erwachsene Patienten mit nAMD	1. Jahr: 6–8 2. Jahr: 3–6	1 x 6 mg	1. Jahr: 6 x 6 mg – 8 x 6 mg 2. Jahr: 3 x 6 mg – 6 x 6 mg
Zweckmäßige Verglei	chstherapie			
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	1. Jahr: 6–7,5 2. Jahr: 3–12	1 x 2 mg	1. Jahr: 6 x 2 mg - 7,5 x 2 mg 2. Jahr: 3 x 2 mg - 12 x 2 mg
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	1. Jahr: 7–12 2. Jahr: 3–12	1 x 0,5 mg	1. Jahr: 7 x 0,5 mg - 12 x 0,5 mg 2. Jahr: 3 x 0,5 mg - 12 x 0,5 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 IVT-Injektion liegt bei Faricimab 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 IVT-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 3-8 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 3-8: 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 Arzneimitte	I	
Faricimab	1.136,52 € (Vabysmo 120 mg/ml, Injektionslösung)	1.072,45 € [1,77€ <sup>a</sup> , 62,30€ <sup>b</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichsthe	rapie	
Aflibercept	1.099,38 € (Eylea 40 mg/ml Injektionslösung)	1.037,37 € [1,77€ <sup>a</sup> , 60,24€ <sup>b</sup> ]
Ranibizumab	1.263,26 € (Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung)	1.192,17 € [1,77€ <sup>a</sup> , 69,32€ <sup>b</sup> ]
a: Rabatt nach §130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V Stand Lauer-Taxe: 15.09.2022	2 (4)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT nach Darreichungsform und Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe entnommen; abgerufen am 16.09.2022 (Stand: 15.09.2022) (4). Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurde jeweils die wirtschaftlichste Packung herangezogen.

Für das zu bewertende Arzneimittel Faricimab ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte für die in Tabelle 3-8 aufgelistete Darreichungsform und Packungsgröße wie angegeben.

Die Kosten der ZVT Aflibercept bzw. Ranibizumab nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnen sich für die in Tabelle 3-8 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 3-9 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 3-9: 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 Arzı	Zu bewertendes Arzneimittel					
Faricimab	Erwachsene Patienten mit nAMD	IVT-Injektion	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–8 2. Jahr: 3–6		
	IIAMD	Postoperative Kontrolle	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–8 2. Jahr: 3–6		
		Kontroll- untersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergle	eichstherapie					
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	IVT-Injektion	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–7,5 2. Jahr: 3–12		
	IIAMD	Postoperative Kontrolle	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–7,5 2. Jahr: 3–12		
		Kontroll- untersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich		
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit	IVT-Injektion	1 x je Behandlung	1. Jahr: 7–12 2. Jahr: 3–12		
	nAMD	Postoperative Kontrolle	1 x je Behandlung	1. Jahr: 7–12 2. Jahr: 3–12		
		Kontroll- untersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 Faricimab, Aflibercept und Ranibizumab fallen jeweils die gleichen GKV-Zusatzleistungen an. Sie werden im Folgenden für alle drei Wirkstoffe gemeinsam beschrieben.

#### **Intravitreale Medikamentengabe**

Sowohl die Applikation von Faricimab als auch die der ZVT erfolgt durch eine IVT-Injektion.

#### **Postoperative Kontrollen**

Entsprechend den Fachinformationen sind für Faricimab, Aflibercept und Ranibizumab jeweils postoperative Kontrollen erforderlich (1–3).

#### Regelmäßige Kontrolluntersuchungen

Sowohl für Faricimab als auch für Aflibercept und Ranibizumab erfolgen gemäß Fachinformation jeweils regelmäßige Befundkontrollen (1–3). Diese Kontrolluntersuchen umfassen die Anamnese, die Erhebung morphologischer Parameter und/oder eine Visuskontrolle. Häufigkeit und Art der eingesetzten Diagnostik kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Die Kontrollintervalle werden durch den behandelnden Arzt patientenindividuell festgelegt, wodurch die entstehenden Kosten nicht quantifiziert werden können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 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 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
IVOM am linken oder rechten Auge (GOP 31372/36372 oder 31371/36371)	90,92 € (belegärztlicher Bereich) - 189,61 € (niedergelassener Bereich)
Postoperative Behandlung (GOP 31717 oder 31716)	18,81 €–26,25 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	45,52 €

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

Die Kosten wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in der aktuell gültigen Fassung für das 2. Quartal 2022 entnommen (5).

Die Applikation von Faricimab als auch die der ZVT erfolgt durch eine IVT-Injektion. Für die IVT-Injektion liegen Gebührenordnungspositionen (GOP) des EBM vor (GOP 31371/36371 [rechtes Auge], GOP 31372/36372 [linkes Auge] oder GOP 31373/36373 [beide Augen]). Die jeweils erste Ziffer gilt dabei im niedergelassenen Bereich, während die zweite Ziffer im belegärztlichen Bereich Anwendung findet. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die einseitige Anwendung zugrunde gelegt.

Für die notwendigen postoperativen Kontrollen sind die GOP 31716/31717 (bei Überweisung zum konservativen Augenarzt/durch den Operateur) abrechnungsfähig.

Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.

Die Fachinformationen von Faricimab, Ranibizumab und Aflibercept empfehlen das Behandlungsintervall auf Basis der Krankheitsaktivität festzulegen, die anhand morphologischer Parameter und/oder Sehschärfe bzw. funktioneller Befunde bestimmt wird. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.

Die Kosten für die morphologische Befundkontrolle mittels OCT sind über die GOP 06338/06339 (rechtes Auge/linkes Auge) im EBM abgebildet.

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (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 3-11: 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			
Faricimab	Erwachsene	1. Jahr	
	Patienten mit nAMD	IVT-Injektion	545,52 €-1.516,88 €
		Postoperative Kontrolle	112,86 €–210,00 €
		Kontroll- untersuchungen	1101111011
		Summe	658,38 €–1.726,88 €
		2. Jahr	
		IVT-Injektion	272,76 €-1.137,66 €
		Postoperative Kontrolle	56,43 €–157,50 €
		Kontroll- untersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich
		Summe	329,19 €-1.295,16 €

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		
Zweckmäßige Vergleichstherapie	2	•			
Aflibercept	Erwachsene	1. Jahr			
	Patienten mit nAMD	IVT-Injektion	545,52 €–1.422,08 €		
		Postoperative Kontrolle	112,86 €–196,88 €		
		Kontroll- untersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich		
		Summe	658,38 €–1.618,95 €		
		2. Jahr			
		IVT-Injektion	272,76 €–2.275,32 €		
		Postoperative Kontrolle	56,43 €–315,00 €		
		Kontroll- untersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich		
		Summe	329,19 €-2.590,32 €		
Ranibizumab	Erwachsene	1. Jahr			
	Patienten mit nAMD	IVT-Injektion	636,44 €–2.275,32 €		
		Postoperative Kontrolle	131,67 €–315,00 €		
		Kontroll- untersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich		
		Summe	768,11 €–2.590,32 €		
		2. Jahr			
		IVT-Injektion	272,76 €–2.275,32 €		
		Postoperative Kontrolle	56,43 €–315,00 €		
		Kontroll- untersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich		
		Summe	329,19 €-2.590,32 €		

#### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapi ekosten pro Patient in Euro		
Zu bewertendes A		1					
Faricimab	Erwachsene Patienten mit	1. Jahr	1	1			
	nAMD	6.434,70 €– 8.579,60 €	658,38 €– 1.726,88 €	0,00	7.093,08 €– 10.306,48 €		
		2. Jahr					
		3.217,35 € – 6.434,70 €	329,19 €– 1.295,16 €	0,00	3.546,54 €– 7.729,86 €		
Zweckmäßige Ver	gleichstherapie						
Aflibercept	Erwachsene	1. Jahr					
	Patienten mit nAMD	6.224,22 € – 7.780,28 €	658,38 €– 1.618,95 €	0,00	6.882,60 € – 9.399,23 €		
		2. Jahr					
		3.112,11 € – 12.448,44 €	329,19 €– 2.590,32 €	0,00	3.441,30 € – 15.038,76 €		
Ranibizumab	Erwachsene	1. Jahr					
	Patienten mit nAMD	8.345,19 € – 14.306,04 €	768,11 €– 2.590,32 €	0,00	9.113,30 € – 16.896,36 €		
		2. Jahr					
		3.576,51 € – 14.306,04 €	329,19 €– 2.590,32 €	0,00	3.905,70 € – 16.896,36 €		
Quelle: (6)							

#### 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.

Die Zahl der GKV-Patienten, die für die Behandlung mit Faricimab in Frage kommen, wird wie in Abschnitt 3.2.5 dargestellt, auf 378.514–379.677 geschätzt (Herleitung Abschnitt 3.2.4).

#### Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Faricimab folgende Gegenanzeigen vor:

- Aktive oder vermutete okulare oder periokulare Infektionen
- Aktive intraokulare Entzündung

#### Therapieabbrüche

Therapieabbrüche werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch einen Teil der Behandlung erhalten haben.

#### Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in den Zulassungsstudien nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

#### Aufteilung ambulant/stationär

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Faricimab überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

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. Die in Abschnitt 3.2.4 dargestellte Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt werden jedoch voraussichtlich nur für einen geringeren Anteil die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Kosten für die Behandlung mit Faricimab anfallen.

#### 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.

#### Beschreibung für Abschnitt 3.3.1 und 3.3.2

Die Angaben zu den jeweiligen Dosierungen wurden den entsprechenden Fachinformationen in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) bzw. auf der Homepage der einzelnen Hersteller zu finden sind.

#### Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2022) berechnet (4). Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (7). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe mit Stand 15.09.2022 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €) (4).

#### Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

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 4. Juli 2022 entnommen (5).

#### 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. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand 09/2022; 2022.
- 2. Bayer AG. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand Juli 2021; 2021.

- 3. Novartis. Fachinformation Lucentis® (Ranibizumab): Stand November 2021; 2021.
- 4. Lauer-Fischer GmbH. Lauer Taxe Online Stand 15.09.2022; 2022.
- 5. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2022: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM\_Gesamt\_-\_Stand\_2.\_Quartal\_2022.pdf [aufgerufen am: 04.07.2022].
- 6. Roche. Berechnungen zu den Jahrestherapiekosten, neovaskuläre altersabhängige Makuladegeration; 2022.
- 7. BfJ. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch Gesetzliche Krankenversicherung (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 18. März 2022 (BGBl. I S. 473) geändert worden ist: Stand 18.03.2022; 2022.

#### 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.

Die folgende Beschreibung wurde aus der Fachinformation zu Faricimab (Vabysmo®) entnommen. Dabei wurden die Abschnitte 4.2–4.7, 4.9, 6.2–6.4 und 6.6 der Fachinformation berücksichtigt (1).

#### Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen appliziert werden. Jede Durchstechflasche ist nur für die Behandlung eines einzigen Auges zu verwenden.

#### **Dosierung**

#### Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD)

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Dosen.

Anschließend wird 20 und/oder 24 Wochen nach Einleitung der Behandlung eine Beurteilung der Krankheitsaktivität basierend auf den anatomischen und/oder visuellen Befunden empfohlen, um die Behandlung an den individuellen Patienten anpassen zu können. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen

(4 Monate) zu erwägen. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) oder 12 Wochen (3 Monate) zu erwägen. Für Behandlungsintervalle von 8 Wochen oder weniger zwischen den Injektionen gibt es nur begrenzte Sicherheitsdaten. Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen, es besteht jedoch keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den Injektionen.

#### Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Dosen.

Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität ("Treat and Extend") individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen auf bis zu 16 Wochen (4 Monate) verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Behandlungsintervalle mit weniger als 4 Wochen zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht. Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen, es besteht jedoch keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den Injektionen.

#### Dauer der Behandlung

Dieses Arzneimittel ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Wenn die visuellen und/oder anatomischen Befunde darauf hinweisen, dass der Patient von einer fortgesetzten Behandlung nicht profitiert, ist die Behandlung abzubrechen.

#### Verspätete oder versäumte Dosis

Wenn eine Dosis verspätet verabreicht oder ausgelassen wurde, ist der Patient zum nächstmöglichen Termin vom Arzt zu untersuchen und die Dosierung nach Ermessen des Arztes weiterzuführen.

#### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Bei Patienten  $\geq$  65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Zu nAMD-Patienten über 85 Jahre liegen nur begrenzte Sicherheitsdaten vor (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### Kinder und Jugendliche

In den Indikationen nAMD und DMÖ gibt es in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe keine relevante Verwendung für dieses Arzneimittel.

#### Art der Anwendung

Nur zur intravitrealen Anwendung.

Vabysmo ist vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu prüfen. Bei Vorhandensein von Schwebstoffen oder Verfärbungen darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

Das intravitreale Injektionsverfahren muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine chirurgische Händedesinfektion, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Augenlid-Spekulum (oder Äquivalent). Vor dem intravitrealen Verfahren ist eine sorgfältige Anamnese des Patienten hinsichtlich Überempfindlichkeitsreaktionen durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor der Injektion ist eine adäquate Anästhesie vorzunehmen und ein topisches Breitspektrum-Mikrobizid zur Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche anzuwenden.

Die Injektionsnadel ist 3,5 bis 4,0 mm posterior zum Limbus in den Glaskörper einzuführen. Dabei ist der horizontale Meridian zu vermeiden und in Richtung Bulbusmitte zu zielen. Danach wird das Injektionsvolumen von 0,05 ml langsam injiziert; für nachfolgende Injektionen sind andere Stellen der Sklera zu verwenden.

Nach der Injektion ist nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sind die Patienten auf eine Erhöhung des intraokularen Drucks zu überwachen. Eine geeignete Überwachung kann aus einer Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Falls erforderlich sollte sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

Nach der intravitrealen Injektion sind die Patienten anzuweisen, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Sehverlust, Augenschmerzen, Rötungen des Auges, Photophobie, verschwommenes Sehen), unverzüglich zu melden.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

#### Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive oder vermutete okulare oder periokulare Infektionen.

Aktive intraokulare 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 von Faricimab wurden mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung und Netzhauteinriss in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vabysmo muss immer unter ordnungsgemäßen aseptischen Bedingungen injiziert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, alle Symptome, wie beispielsweise Schmerzen, Sehverlust, Photophobie, verschwommenes Sehen, Mouches volantes oder Rötung, die auf eine Endophthalmitis oder eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen hinweisen, unverzüglich zu melden, um eine sofortige und angemessene Behandlung zu ermöglichen. Patienten mit häufigeren Injektionen können ein erhöhtes Risiko für eingriffsbedingte Komplikationen haben.

#### Erhöhung des intraokularen Drucks

Eine vorübergehende Erhöhung des intraokularen Drucks (IOD) wurde innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen einschließlich jener von Faricimab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit schlecht eingestelltem Glaukom geboten (Vabysmo darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck  $\geq$  30 mmHg beträgt). In allen Fällen müssen sowohl der IOD als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes kontrolliert und bei Bedarf angemessen behandelt werden.

#### Systemische Wirkungen

Nach der intravitrealen Injektion von Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (*vascular endothelial growth factor* - VEGF) wurden systemische unerwünschte Ereignisse einschließlich arterieller thromboembolischer Ereignisse beschrieben und es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese mit der VEGF-Hemmung in Zusammenhang stehen. In den klinischen Studien mit Faricimab bei Patienten mit nAMD und DMÖ wurde eine niedrige Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse beobachtet. Es gibt nur begrenzte Daten zur Sicherheit einer Behandlung mit Faricimab bei DMÖ-Patienten mit hohem Blutdruck (≥ 140/90 mmHg) und Gefäßerkrankungen sowie bei nAMD-Patienten im Alter ≥ 85 Jahren.

#### <u>Immunogenität</u>

Da es sich um ein therapeutisches Protein handelt, besteht bei Faricimab die Möglichkeit einer Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt über Anzeichen oder Symptome einer intraokularen Entzündung zu informieren, wie z. B. Sehverlust, Augenschmerzen, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Mouches volantes oder Verschlechterung einer Augenrötung, die ein klinisches Anzeichen für eine Überempfindlichkeit gegenüber Faricimab sein könnten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

#### Beidseitige Behandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Faricimab bei gleichzeitiger Anwendung in beiden Augen wurde nicht untersucht. Eine bilaterale Behandlung könnte zu bilateralen Nebenwirkungen am Auge und/oder möglicherweise zu einer erhöhten systemischen Exposition führen, was das Risiko systemischer Nebenwirkungen erhöhen könnte. Bis Daten zur bilateralen Anwendung vorliegen, stellt dies ein theoretisches Risiko für Faricimab dar.

#### Gleichzeitige Anwendung anderer Anti-VEGF-Arzneimittel

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Faricimab mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln am selben Auge vor. Faricimab ist nicht gleichzeitig mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln zu verabreichen (systemisch oder okular).

#### Aussetzen der Behandlung

In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt werden:

- Rhegmatogene Netzhautablösung, Makulaforamen Stadium 3 oder 4, Netzhautabriss; die Behandlung ist erst wieder aufzunehmen, wenn eine adäquate Korrektur durchgeführt wurde.
- Behandlungsbedingte Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe (best corrected visual acuity - BCVA) um ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur letzten Untersuchung der Sehschärfe; die Behandlung sollte nicht früher als zum nächsten vorgesehenen Termin fortgesetzt werden.
- Ein intraokularer Druck  $\geq$  30 mmHg.
- Eine subretinale Blutung mit Beteiligung der Fovea centralis oder, wenn die Größe der Blutung  $\geq 50$  % der Gesamtfläche der Läsion umfasst.
- Durchgeführte oder geplante intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage; die Behandlung sollte nicht früher als zum nächsten vorgesehenen Termin fortgesetzt werden.

#### Einriss des retinalen Pigmentepithels

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Einrisses des retinalen Pigmentepithels (RPE) nach einer Anti-VEGF-Therapie wegen einer nAMD sind großflächige und/oder starke Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren für Einrisse des RPE ist bei der Einleitung einer Therapie mit Faricimab Vorsicht geboten. Ein Einriss des RPE ist eine

Komplikation der Abhebung des Pigmentepithels (pigment epithelial detachment - PED) bei Patienten mit nAMD. RPE-Einrisse kommen häufig vor bei nAMD-Patienten mit PED, die mit Anti-VEGF-Mitteln einschließlich Faricimab intravitreal behandelt werden. In der Faricimab-Gruppe war die Rate der RPE-Einrisse höher (2,9 %) als in der Aflibercept-Gruppe (1,4 %). Die meisten Ereignisse traten während der Aufsättigungsphase auf und waren leicht bis mäßig, ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen.

#### Populationen mit begrenzten Daten

Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung von nAMD-Patienten ≥ 85 Jahren und DMÖ-Patienten mit Typ-I-Diabetes, Patienten mit einem HbA1c-Wert über 10 %, Patienten mit hohem Risiko für eine proliferative diabetische Retinopathie (DR), hohem Blutdruck (≥ 140/90 mmHg) und Gefäßerkrankungen sowie zu anhaltenden Dosierungsintervallen, die kürzer als alle 8 Wochen sind, und von nAMD- und DMÖ-Patienten mit aktiven systemischen Infektionen, vor. Zu anhaltenden Dosierungsintervallen von 8 Wochen und weniger liegen nur begrenzte Sicherheitsinformationen vor und diese können mit einem höheren Risiko für okulare und systemische Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Nebenwirkungen, verbunden sein. Es gibt auch keine Erfahrungen mit der Behandlung mit Faricimab bei diabetischen Patienten mit unkontrollierter Hypertonie. Der Arzt sollte diesen Mangel an Informationen bei der Behandlung solcher Patienten berücksichtigen.

#### <u>Natriumgehalt</u>

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 Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf der Biotransformation und Elimination von Faricimab (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. Faricimab ist jedoch nicht gleichzeitig mit anderen systemischen oder okularen Anti-VEGF-Arzneimitteln zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung sowie nach der letzten intravitrealen Injektion von Faricimab für mindestens 3 Monate eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Faricimab bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Die systemische Exposition durch Faricimab nach okularer Anwendung ist gering, jedoch muss Faricimab aufgrund seines Wirkmechanismus (VEGF-Hemmung) als potentiell teratogen und embryo-/fetotoxisch eingeschätzt werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Faricimab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Faricimab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Vabysmo darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abzubrechen ist oder ob die Behandlung mit Faricimab abzubrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Faricimab verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

#### **Fertilität**

In einer 6-monatigen Studie mit Faricimab an Cynomolgus-Affen wurden keine Auswirkungen auf die Reproduktionsorgane oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

## Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

#### Überdosierung

Eine Überdosierung mit einem größeren als dem empfohlenen Injektionsvolumen kann zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Im Falle einer Überdosierung muss der IOD überwacht und, sofern dies vom behandelnden Arzt für erforderlich gehalten wird, eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

#### Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

#### Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur, 20 °C bis 25 °C, aufbewahrt werden.

Sicherstellen, dass die Injektion unmittelbar nach Vorbereitung der Dosis verabreicht wird.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht schütteln.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 6 mg. Das Füllvolumen der Durchstechflasche (0,24 ml) darf nicht vollständig verwendet werden. Das überschüssige Volumen muss vor der Injektion verworfen werden. Die Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche hat eine Überdosierung zur Folge. Die zu injizierende Dosis muss auf die 0,05 ml-Dosismarkierung eingestellt werden, d. h. auf 6 mg Faricimab.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank und vor der Anwendung muss Vabysmo visuell überprüft werden. Sind Partikel oder Trübungen sichtbar, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche und die Transfer-Filternadel sind steril und nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwenden, wenn die Verpackung, Durchstechflasche und/oder Filternadel beschädigt sind oder das Verfalldatum überschritten ist. Eine ausführliche Gebrauchsanweisung ist in der Packungsbeilage enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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.

Aus Anhang IIB der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation ergibt sich die folgende Anforderung: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (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.

Folgende "Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels" sind in Annex IID (2) genannt:

#### Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

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 der Markteinführung von Vabysmo in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, die Patienten/Betreuer angemessen über die Risiken von Vabysmo und die wichtigsten Anzeichen und Symptome dieser Risiken zu informieren. Es zielt außerdem darauf ab zu informieren, zu welchem Zeitpunkt sie dringend einen Arzt aufsuchen sollten, um die Risiken und jegliche daraus resultierenden Komplikationen zu minimieren, indem zu schnellem Handeln ermutigt wird.

Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Vabysmo vermarktet wird, alle Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Vabysmo anwenden, Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. diese ausgehändigt bekommen:

• Informationspaket für Patienten

Das Informationspaket für Patienten besteht aus der Packungsbeilage und einem Leitfaden für Patienten/Betreuer. Der Leitfaden für Patienten wird sowohl in gedruckter Form als auch als Hörversion zur Verfügung gestellt und enthält die folgenden wichtigsten Elemente:

- Eine Beschreibung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) und des diabetischen Makulaödems (DMÖ)
- Eine Beschreibung von Vabysmo, wie es funktioniert und was von der Behandlung mit Vabysmo erwartet werden kann
- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome der mit Vabysmo verbundenen Hauptrisiken, d. h. infektiöse Endophthalmitis und intraokulare Entzündung
- Eine Beschreibung, wann bei Anzeichen und Symptomen dieser Risiken dringend ein Arzt aufgesucht werden muss
- Empfehlungen für eine angemessene Betreuung nach der Injektion

#### Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-13: Durchzuführende Maßnahmen nach der Zulassung

Besch	reibung	Fällig am
	multizentrische, unverblindete Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Langzeit- rheit und -Verträglichkeit von Faricimab bei Patienten mit nAMD	Q1 2025
	multizentrische, unverblindete Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Langzeit- rheit und -Verträglichkeit von Faricimab bei Patienten mit DMÖ	Q4 2024

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 vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-RMP beschrieben und im EPAR veröffentlicht werden, sind in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Summary Table of Pharmacovigilance Activities and Risk-Minimization Activities by Safety Concern

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Infektiöse Endophthalmitis	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:  Fachinformation Abschnitt – 4.2 Dosierung und Art der Anwendung  Fachinformation – 4.3 Gegenanzeigen  Fachinformation Abschnitt – 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung  Fachinformation Abschnitt – 4.8 Nebenwirkungen  Packungsbeilage Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Vabysmo® beachten?  Packungsbeilage Abschnitt 4 Mögliche Nebenwirkungen  Empfehlung, ordnungsgemäße aseptische Injektionstechniken immer anzuwenden, wenn Vabysmo® angewendet wird  Vabysmo® ist ein verschreibungspflichtiges Medikament  Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Geführter Fragebogen  Bewertung als Teil der Routine PSUR/PBRER-Berichterstattung  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Intraokulare Entzündung	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:  • Fachinformation – 4.3 Gegenanzeigen  • Fachinformation Abschnitt – 4.4 Besondere Warnhinweise und	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Geführter Fragebogen
	<ul> <li>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>Fachinformation Abschnitt – 4.8         Nebenwirkungen     </li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 2 Was sollten         Sie vor der Anwendung von Vabysmo®         beachten?     </li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 4 Mögliche</li> </ul>	Bewertung als Teil der Routine PSUR/PBRER-Berichterstattung Zusätzliche

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Nebenwirkungen  Empfehlung, ordnungsgemäße aseptische Injektionstechniken immer anzuwenden, wenn Vabysmo® angewendet wird  Vabysmo® ist ein verschreibungspflichtiges Medikament  Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:	Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Arterielle thromboembolische Ereignisse und hämorrhagische Ereignisse, die das zentrale Nervensystem betreffen	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:  • Fachinformation Abschnitt – 4.4  • Packungsbeilage Abschnitt 2  • Vabysmo® ist ein verschreibungspflichtiges Medikament  Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Bewertung als Teil der Routine PSUR/PBRER-Berichterstattung  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Laufende langfristige Erweiterungsstudien Studien: AVONELLE-X (GR42691) RHONE-X (GR41987)
Langfristige Sicherheit	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: Keine  Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Laufende langfristige Erweiterungsstudien Studien: AVONELLE-X (GR42691) RHONE-X (GR41987)
Anwendung während der Schwangerschaft	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:  • Fachinformation Abschnitt 4.6  • Packungsbeilage Abschnitt 2  Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Roche-Standard-Schwangerschaft Nachversorgung  Bewertung als Teil der Routine PSUR/PBRER-Berichterstattung  Zusätzliche

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten		
		Pharmakovigilanzaktivitäten:		
		Keine		
<b>Abkürzungen:</b> PBRER = Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PSUR = Periodic Safety Update Report Quelle: (3)				

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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Informationen zugrunde: Aktuelle Fachinformation (1), EPAR-PI-Draft (2) und der Risk-Management-Plan (EU-RMP) (3).

#### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand 09/2022; 2022.
- 2. Roche. EPAR VABYSMO® Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Entwurf vor Zulassung; 2022.
- 3. Roche. EU Risk Management Plan for VABYSMO® (Faricimab); 2022.

# 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 3-15 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 3-15 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 3-15: 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	Kontrolluntersuchungen	Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen auf bis zu 16 Wochen (4 Monate) verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (Abschnitt 4.2., Seite 3)	ja
2	Intravitreale Medikamenteneingabe	Faricimab ist nur zur intravitrealen Anwendung bestimmt. (Abschnitt 4.2, Seite 1	ja
3	Postoperative Kontrolle	In allen Fällen müssen sowohl der IOD als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes kontrolliert und bei Bedarf angemessen behandelt werden.  (Abschnitt 4.4, Seite 3)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Fachinformation Faricimab (Vabysmo®); Stand 09/2022 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15, 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 3-15 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 zweiten Quartal 2022 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.

Keine.

#### 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. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand 09/2022; 2022.
- 2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2022: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM\_Gesamt\_-\_Stand\_2.\_Quartal\_2022.pdf [aufgerufen am: 04.07.2022].