Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Faricimab (Vabysmo®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

Diabetisches Makulaödem

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	
3.1.2		
3.1.3	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4	Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 A	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	24
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	25
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	
	Referenzliste für Abschnitt 3.2	
3.3 K	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	37
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen	
	Vergleichstherapie	
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3	
	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
	Anforderungen aus der Fachinformation	
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	60
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz	-1
2.4.4	des Arzneimittels	
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	
	Referenzliste für Abschnitt 3.4	65
	ngaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen	
	ewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b	66
	atz 5 SGB V	
3.3.1	NCICICIIZIISIC IUI AUSCIIIIU 3.3	ററ

Tabellenverzeichnis

Seite	e
Tabelle 3-1: Zielpopulation im Anwendungsgebiet inklusive Unsicherheitsspanne	3
Tabelle 3-2: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2023 bis 2027 24	1
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	5
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 26	5
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	3
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	l
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	2
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	5
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit46	5
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 47	7
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	2
Tabelle 3-14: Summary Table of Pharmacovigilance Activities and Risk-Minimization Activities by Safety Concern	3
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	7

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Prävalenz- und Inzidenzdefinition in der	
Sekundärdatenanalyse in der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung	22
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Injektionsschemata (minimale und	
maximale Anzahl an Injektionen) in der DMÖ	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Ang-2	Angiopoietin 2
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (Best corrected visual acuity)
DDD	Defined daily dose
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DR	Diabetische Retinopathie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
ICD	International Classification of Diseases
IRF	Intraretinale Flüssigkeit
IU	International Unit
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
IVT	Intravitreal
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
nAMD	Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire, 25-item version
NPDR	Nicht-proliferative diabetische Retinopathie
OCT	Optische Kohärenztomographie (Optical coherence tomography)
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PED	Abhebung des Pigmentepithels (Pigment epithelial detachment)
PRN	Pro re nata
PSUR	Periodic Safety Update Report

Abkürzung	Bedeutung
Q4W	Alle 4 Wochen
Q8W	Alle 8 Wochen
Q12W	Alle 12 Wochen
Q16W	Alle 16 Wochen
RMP	Risikomanagement-Plan
RPE	Retinales Pigmentepithel
SGB	Sozialgesetzbuch
SRF	Subretinale Flüssigkeit
T&E	Treat & Extend
Tie(-2)	Tyrosin Kinase Rezeptor (2)
UE	Unerwünschte Ereignisse
VEGF(-A)	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (A) (Vascular endothelial growth factor [A])
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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (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-044, 19.02.2021). Auf Basis der vorliegenden aggregierten Evidenz sowie auf Basis des Zulassungsstatus wurde vom G-BA die ZVT wie folgt bestimmt:

- 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 (Eylea®) die Dosierungsempfehlungen der aktuellen Fachinformation zu beachten seien (2). Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Aflibercept mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen intravitrealen (IVT) Injektionen initiiert und das Behandlungsintervall danach auf 2 Monate verlängert werden. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann der Arzt basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das Behandlungsintervall entsprechend einem "Treat & Extend" (T&E)-Behandlungsschema verlängern (3).

Begründung für die Q8W-Dosierung in den Kontrollarmen der Studien RHINE und YOSEMITE

Die Dosierung von Aflibercept alle 8 Wochen, im Folgenden als Q8W beschrieben, wurde in den Kontrollarmen der Roche-Studien RHINE und YOSEMITE über einen Zeitraum von

2 Jahren entsprechend der Empfehlungen der Fachinformation von Aflibercept für das 1. Behandlungsjahr umgesetzt. Da eine zeitliche Limitierung des Q8W-Schemas nicht in der Fachinformation beschrieben wird und die Option, das Behandlungsintervall nach 1 Jahr entsprechend eines T&E-Schemas zu verlängern lediglich eine "Kann"-Empfehlung darstellt, ist die Umsetzung der Q8W-Dosierung in den Roche-Studien auch im 2. Studienjahr von der Fachinformation abgedeckt.

Die Indikationserweiterung von Aflibercept für das DMÖ erfolgte basierend auf zwei randomisierten, multizentrischen, doppelt-maskierten, aktiv-kontrollierten Studien (VIVID und VISTA) (4). Dabei wurden Patienten entweder in einem 4-wöchentlichen (Q4W)- bzw. Q8W-Behandlungsintervall mit Aflibercept (2 mg Aflibercept nach initial 5 Q4W-Injektionen) oder mit Laserphotokoagulation über einen Zeitraum von 100 Wochen behandelt. Obwohl im Indikationserweiterungsverfahren für das DMÖ keine Daten zum T&E-Behandlungsschema vorlagen, wurde die "Kann"-Option bereits mit der Indikationserweiterung im Jahr 2014 in die Fachinformation von Aflibercept aufgenommen (5).

Vergleichende Daten für das Q8W- gegenüber dem T&E-Behandlungsschema wurden erst im Anschluss an die Indikationserweiterung im Rahmen einer regulatorischen Anforderung erhoben. Hierzu wurde zwischen 2016 und 2019 die Phase IIIb-Studie VIOLET durchgeführt, welche die Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit des T&E-Behandlungsschemas im Vergleich zum Q8W-Behandlungsschema über einen Zeitraum von 100 Wochen untersuchte (6). Diese Evidenz lag zum Zeitpunkt der Planung und Initiierung der Roche-Studien RHINE und YOSEMITE im Jahr 2018 noch nicht vor.

Hinreichende Vergleichbarkeit von Q8W und T&E

In der VIOLET-Studie wurden Patienten eingeschlossen, welche bereits mindestens 1 Jahr mit dem Q8W-Behandlungsschema nach initial 5 IVT-Injektionen im monatlichen Abstand behandelt worden waren. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Veränderung bestkorrigierten Sehschärfe [BCVA, Best corrected visual acuity] in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert) betrug 0.5 ± 6.7 Buchstaben im T&E-Arm im Vergleich zu 0.4 ± 6.7 Buchstaben im Q8W-Arm (Mittelwert \pm Standardabweichung), wobei eine statistische Nicht-Unterlegenheit (p < 0,0001; Nicht-Unterlegenheitsgrenze: vier Buchstaben) erreicht wurde. Die Veränderungen der BCVA in Woche 100 im Vergleich zum Ausgangswert waren konsistent mit den Ergebnissen der Woche 52: -0,1 ± 9,1 Buchstaben im T&E-Arm im Vergleich zu 0.1 ± 7.2 Buchstaben im Q8W-Arm. Der Anteil an Patienten mit jeglichem behandlungsbedingten unerwünschten Ereignis (UE) lag bei 83,2 % im Q8W-Arm und bei 83,1 % im T&E-Arm und war somit vergleichbar zwischen den Behandlungsschemata. Schwerwiegende behandlungsbedingte UE traten bei 22,6 % der Patienten im Q8W- und bei 24,7 % der Patienten im T&E-Arm auf. Die mittlere Anzahl an IVT-Injektionen betrug 6,7 für den Q8W-Arm und 5,6 für den T&E-Arm nach 52 Wochen sowie 12,3 für den Q8W-Arm und 10,0 für den T&E-Arm nach 100 Wochen (6).

Somit zeigt die vorliegende Evidenz keine klare Überlegenheit eines der beiden zulassungskonformen Behandlungsschemata – Q8W oder T&E – in Bezug auf Wirksamkeit

oder Verträglichkeit. Die Anzahl der benötigten IVT-Injektionen durch die Verwendung des T&E-Schemas im Vergleich zum Q8W-Schema in der VIOLET-Studie konnte über einen Zeitraum von 2 Jahren kaum reduziert werden. Der Unterschied betrug lediglich etwa 1 IVT-Injektion pro Jahr.

Fazit

Das Q8W-Behandlungsschema ist für die Behandlung des DMÖ zugelassen. Das T&E-Schema stellt laut Zulassung eine "Kann"-Option nach den ersten 12 Monaten der Behandlung basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Bild dar. Es konnte bisher keine Über- oder Unterlegenheit eines der beiden zugelassenen Schemata gezeigt werden. So besteht eine Vergleichbarkeit sowohl in der Wirksamkeit als auch der Verträglichkeit.

Aus diesen Gründen sieht Roche Aflibercept in der Q8W-Dosierung als geeignete Umsetzung der ZVT an. Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Faricimab zum Zeitpunkt der finalen Analyse zu Jahr 2 in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Die Ergebnisse für das 1. Jahr werden ergänzend im Anhang 4-G gezeigt und werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Dessen ungeachtet erkennt Roche an, dass in der klinischen Versorgung das T&E-Schema mittlerweile einen hohen Stellenwert einnimmt. Personalisierte Therapieintervalle ermöglichen eine patientenindividuelle Einstellung der Therapie und die unter Faricimab-Behandlung erreichten langen Behandlungsintervalle bedeuten eine geringere Behandlungsbarriere für den Patienten. Diese geringere Behandlungsbarriere durch weniger IVT-Injektionen erleichtert es den Patienten, langftristig adhärent zu bleiben. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn sich der Behandlungserfolg hinsichtlich der Sehfähigkeit nicht mehr verbessert, sondern es um den langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit in dieser chronischen Erkrankung geht.

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 Ouellen benennen.

Zur Benennung und Begründung für die Wahl der ZVT wurden über Literaturdatenbanken (Embase und MEDLINE) recherchierte Publikationen, die G-BA-Seite 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-Nutzen-V; Beratungsanforderung 2021-B-044 Faricimab zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ): 2021-B-044; 2021.
- 3. Bayer AG. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand Juli 2021; 2021.
- 4. Heier JS, Korobelnik J-F, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology; 123(11):2376–85, 2016. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032.
- 5. Bayer AG. Eylea, INN-Aflibercept: Assessment report; 2014.
- 6. Garweg JG, Štefanickova J, Hoyng C, Niesen T, Schmelter T, Leal S et al. Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year: VIOLET, a Prospective Randomized Trial. Adv Ther; 39(6):2701–16, 2022. doi: 10.1007/s12325-022-02119-z.

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

Das DMÖ tritt als eine Komplikation des Diabetes mellitus auf. Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselkrankheit, die durch einen abnormal erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) gekennzeichnet ist. Die Erkrankung wird in unterschiedliche Typen unterteilt, von denen Diabetes mellitus Typ-1 und -2 die häufigsten Formen sind (1). Die dauerhafte Erhöhung des Blutzuckerspiegels kann mit krankhaften Gefäßveränderungen im gesamten Körper einhergehen und ist mit einer Vielzahl an Folgeerkrankungen verbunden (1).

Die diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie (DR) ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation von Diabetes mellitus und beschreibt diabetische Folgeschäden an den Gefäßen der Netzhaut (Retina) (2). Die DR kann irreversible Netzhautschäden hervorrufen und damit zu klinisch relevanten Sehverlusten bis zur Erblindung führen. Sie kommt bei etwa 20–35 % aller Diabetes mellitus-Patienten vor (3–5). Es wird zwischen zwei Stadien der DR unterschieden: der nicht-proliferativen (nicht-wuchernden) DR (NPDR) und der proliferativen (wuchernden) DR (PDR) (3, 6).

Bei der NPDR führt eine dauerhafte Hyperglykämie zur Schädigung kleiner Blutgefäße (Mikroangiopathie). Durch Gefäßverengungen und -verschlüsse entstehen Ausbuchtungen (Mikroaneurysmen), aus denen Blut und Flüssigkeit austreten können, die zu einer Schwellung der Retina führen. Die PDR entsteht bei Fortschreiten der Erkrankung. Bei der PDR kommt es zu einer Neubildung pathologischer Blutgefäße in der Retina und zu einem Einwachsen dieser Gefäße in den Glaskörper des Auges. Die abnormalen Blutgefäße sind instabil und durch Einblutungen sowie Flüssigkeitsansammlung kommt es vermehrt zu unterversorgten Arealen in der Retina (7, 8).

Das diabetische Makulaödem

Das DMÖ stellt eine schwerwiegende Komplikation der DR dar und äußert sich in einer Ansammlung von Gewebsflüssigkeit (Ödem) in der Netzhautmitte (Makula). In der Makula befinden sich besonders viele Sehzellen, so dass diese Region eine große Relevanz für das zentrale Sehen hat. Ein DMÖ entsteht, wenn Blut oder Wasser aus instabilen Gefäßen oder Mikroaneurysmen austreten und sich an der Makula ansammeln. Die chronische Schwellung der Makula führt in der Folge zu einer starken Beeinträchtigung des zentralen Sehens (9).

Ätiologie, Risikofaktoren und Pathophysiologie

Die Hauptursache der DR und dem daraus folgendem DMÖ ist zellulärer Stress, ausgelöst durch die vorliegende Hyperglykämie bei Diabetes mellitus und die daraus resultierenden Durchblutungsstörungen (Ischämie) in der Netzhaut. Risikofaktoren für die Entstehung eines DMÖ sind vor allem die Dauer des zugrundeliegenden Diabetes mellitus sowie eine unzureichende Blutzuckereinstellung der Patienten. Weitere Faktoren sind ein erhöhter Blutdruck, Störungen des Fettstoffwechsels, Rauchen und Schwangerschaft (10–12).

Bei einer dauerhaft schlechten Blutzuckereinstellung kommt es zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke (13–16). Der zelluläre Stress löst einen "angiogenen Schalter" aus, wodurch vermehrt Wachstumsfaktoren (proangiogene Faktoren) sowie entzündungsfördernde Zytokine gebildet werden. Zu den wichtigsten proangiogenen Faktoren zählen VEGF-A und Angiopoietin 2 (Ang-2). Sie rufen die Neubildung von Netzhautgefäßen und eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervor (17).

Durch die biochemischen Veränderungen und die synergistische Wirkung von VEGF-A und Ang-2 wird das retinale Gefäßsystem destabilisiert und Entzündungsprozesse vorangetrieben. VEGF-A ist ein potenter proangiogener Faktor (18), der die Erweiterung und Permeabilität von Blutgefäßen fördert (19). Zudem fördert VEGF-A die Wanderung, Proliferation und das Überleben von Endothelzellen und reguliert somit die Neubildung von Blutgefäßen (Neovaskularisation) (18, 20–23).

Neben VEGF-A ist der Angiopoietin (Ang)/Tyrosin Kinase Rezeptor (Tie) Signalweg maßgeblich an der Regulation der Gefäßstabilität und von Entzündungsprozessen beteiligt (19). Im pathologischen Zustand hemmt Ang-2 als antagonistischer Ligand für den Tyrosin Kinase Rezeptor 2 (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 (24). Weiterhin fördert Ang-2 die Bildung vaskulärer Aussprossungen, die Migration von Endothelzellen und den Verlust von Perizyten (25, 26). Ang-2 induziert zudem Entzündungsprozesse durch die Hochregulierung von entzündungsfördernden Zytokinen sowie die Verstärkung der durch Zytokine ausgelösten Leukozytenadhäsion und -transmigration (27).

Die ausgetretene Flüssigkeit sammelt sich als intraretinale Flüssigkeit (IRF) innerhalb der Netzhaut und/oder als subretinale Flüssigkeit (SRF) unterhalb der Netzhaut an und führt so zu einer chronischen Schwellung der Makula (28, 29). Die Flüssigkeitsansammlung kann mit Eiweißablagerungen und fetthaltigen Gefäßsausschwemmungen (harte Exsudate) einhergehen und kann zu einer Degeneration der Photorezeptoren führen (28, 29).

Natürlicher Verlauf

Das DMÖ stellt eine fortgeschrittene Komplikation der DR dar und ist die Hauptursache der zentralen Sehververschlechterung bei Patienten mit DR (30–32). Laut einer deutschen Beobachtungsstudie, die 1.211 DMÖ-Patienten einschloss, liegt das mittlere Alter in der Indikation bei $67,6 \pm 10,9$ Jahren (30). Ein DMÖ kann sich aus allen Stadien einer DR entwickeln. Es kommt jedoch häufiger vor, je fortgeschrittener die DR ist und je länger die

Diabetes mellitus-Erkrankung andauert (33). Beim DMÖ handelt es sich um eine chronische Erkrankung (34), die unbehandelt irreversible Netzhautschäden nach sich zieht. Ohne Behandlung kann ein DMÖ je nach Ausgangssehschärfe innerhalb von 2 Jahren bei etwa 50 % der Patienten zu spürbaren Sehverschlechterungen führen (zehn oder mehr Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]-Buchstaben) (15, 35, 36). Um einen kompletten Sehverlust zu vermeiden, ist eine potenziell lebenslange Behandlung des DMÖ und eine hohe Therapieadhärenz der Patienten daher unbedingt notwendig.

Klinisches Bild und Klassifikation

Initial können die mikrovaskulären Veränderungen in der Netzhaut von Diabetes mellitus-Patienten unbemerkt bleiben, weshalb oft erst spät eine Diagnose gestellt wird. Zu den später auftretenden Symptomen eines DMÖ gehören Verzerrung oder Verschwimmen des zentralen Sehens, was mit einer Reduktion der BCVA, Störungen des Farb- und Kontrastsehens, Leseschwierigkeiten einhergeht und zuletzt zur Erblindung führen kann (10).

Von einem klinisch signifikanten Makulaödem wird gesprochen, wenn das Ödem die Sehfähigkeit unmittelbar bedroht. Für die Sehfähigkeit ist das Zentrum der Makula (Fovea) von hoher Bedeutung. Die Fovea ist in einer gefäßfreien Sehgrube im Zentrum der Makula lokalisiert und ist der Ort des schärfsten Sehens. Nur wenn die Fovea direkt betroffen ist, kann eine Sehverschlechterung auf das vorliegende Makulaödem zurückgeführt werden. Bei einem DMÖ ohne Beteiligung der Fovea wird generell eine gute Sehfunktion erwartet. Klinisch ist ein DMÖ gemäß der ETDRS-Kriterien durch folgende Eigenschaften definiert (37, 38):

- Netzhautödem innerhalb von 500 µm um das foveale Zentrum der Makula
- Harte Exsudate innerhalb von 500 μm um das foveale Zentrum der Makula mit Ödem in der angrenzenden Netzhaut
- Netzhautödem mit einer Fläche mindestens eines Sehnervenkopf (Papillen) -durchmessers, das zumindest teilweise in einer Zone von der Fläche eines Papillendurchmessers um das Zentrum der Makula liegt

Gemäß der Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands wird zwischen einem DMÖ mit und ohne foveale Beteiligung unterschieden (39). Diese Kategorisierung des DMÖ ist wichtig für die Art der Behandlung. Eine Behandlung wird bei Vorliegen eines klinisch signifikanten Makulaödems eingeleitet. Dabei unterscheiden sich die eingesetzten Behandlungsoptionen, je nachdem ob die Fovea betroffen ist oder nicht (39). Beim DMÖ mit fovealer Beteiligung stehen grundsätzlich drei Behandlungsoptionen zur Verfügung: eine IVT anti-VEGF-Therapie, eine IVT Steroid-Therapie oder eine fokale Laserkoagulation. Bei einem DMÖ ohne foveale Beteiligung kann eine fokale Laserkoagulation angeboten werden, eine IVT-Behandlung mit anti-VEGF-Wirkstoffen oder Steroiden sollte allerdings nicht zum Einsatz kommen (39).

Diagnostik

Ein klinisch signifkantes Makulaödem wird mit Hilfe von verschiedenen Untersuchungsmöglichkeiten diagnostiziert. Eine präzise und frühzeitige Diagnostik ist wichtig, um das Ausmaß und die Lage des DMÖ abzuschätzen und eine stadiengerechte Behandlung einzuleiten. Folgende Untersuchungen stehen dabei im Vordergrund (39):

- Ermittlung der Sehschärfe
- Spaltlampenuntersuchung der vorderen Augenabschnitte
- Biomikroskopische Untersuchung des Augenhintergrunds (Retina und die versorgenden Blutgefäße) mit einer Funduskopie
- Eine dreidimensionale Schnittbilddarstellung der Makula durch eine optische Kohärenztomographie (OCT, Optical coherence tomography)
- Eine Kontrastmitteldarstellung der Netzhautgefäße (Fluoreszenzangiographie)

Bei der Bestimmung der Sehschärfe wird ein Visus von 1,0 als Norm angesehen. Eine Sehschärfe von 0,4 bedeutet, dass der Patient ein Sehzeichen aus 1 m Entfernung erkennen kann, während ein Mensch mit einem Visus von 1,0 ein Sehzeichen aus 4 m Entfernung entziffern kann. In klinischen Studien wird die Sehschärfe anhand von ETDRS-Sehtafeln bestimmt. Es kann dabei ein maximaler Score von 100 erreicht werden (40).

Die OCT ist ein wichtiges Instrument, mit dem erste Anzeichen für ein DMÖ identifiziert werden können. Erste klinische Zeichen in der OCT-Bildgebung, die auf ein DMÖ hinweisen, sind (41):

- Eine erhöhte Netzhautdicke aufgrund von Ansammlungen von IRF oder SRF
- IRF und SRF als Bereiche von Hyporeflektivität (z. B. dunkle Bereiche)
- Zerfall der geschichteten Netzhautstruktur
- Abflachung der zentralen Fovea-Depression
- Harte Exsudate und Hämorrhagien (kleine hyperreflektierende Ablagerungen mit hinterer Abschattung)

Prognostische Faktoren

Bereits sehr frühe Stadien einer DR und eines DMÖ haben prognostische Bedeutung. Durch frühzeitige und regelmäßige Screeninguntersuchungen von Diabetes mellitus-Patienten durch einen Augenarzt können vom Patienten unbemerkte mikrovaskuläre Anomalien von retinalen Gefäßstrukturen und Ödembildungen frühzeitig erkannt und entsprechende Interventionen eingeleitet werden (39). Ist die Erkrankung zu weit fortgeschritten oder entstehen Komplikationen, kann es zur Erblindung der Patienten kommen (10).

Weiterhin gehören die Kontrolle und adäquate Einstellung des Blutzuckers sowie eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks zu wichtigen Mitteln, um irreversible Netzhautschäden zu verhindern (35, 42).

Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten

Zur Therapie eines DMÖ mit fovealer Beteiligung stehen gemäß der Stellungnahme der DOG verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung (3, 39). Primär werden Therapien empfohlen, bei denen die Medikamente über eine intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) direkt in den Glaskörper gespritzt werden. Dabei ist die Verabreichung von VEGF-Inhibitoren aktuelle Standardtherapie (3, 39). Von der DOG werden die zugelassenen Wirkstoffe Aflibercept (Eylea®) und Ranibizumab (Lucentis®), sowie off-label Bevacizumab (Avastin®) gleichermaßen empfohlen, da eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien gezeigt wurde (3, 39, 43–52). Der Wirkstoff Brolucizumab (Beovu[®]) ist erst seit März 2022 für diese Indikation zugelassen und wird daher noch nicht in den offiziellen Leitlinien erwähnt. Die Behandlung mit anti-VEGF-Wirkstoffen wird bei den genannten zugelassenen Wirkstoffen mit einer initialen Behandlungsphase mit 4- bis 6-wöchentlichen IVT-Injektionen eingeleitet und besteht je nach Wirkstoff aus 3 bis 5 IVT-Injektionen. Je nach Empfehlung der Fachinformationen kann das Intervall nach der initalen Phase auf einen größeren Zeitraum ausgedehnt werden. Bei allen drei zugelassenen Wirkstoffen besteht die Option, bei einem festen Intervall zu bleiben oder je nach klinischem Befund eine Anpassung des Intervalls vorzunehmen (53–55). Laut Fachinformationen erfolgen bei einem T&E-Schema hierzu regelmäßige Kontrollen mit zeitgleicher IVT-Injektion, wobei je nach klinischem Befund eine Verlängerung (schrittweise, mit 2- bis 4-wöchentlicher Erweiterung) oder, falls notwendig, Verkürzung der Intervalle erfolgt. Weiterhin kann im Ermessen des Arztes auch das pro re nata (PRN) Schema angewendet werden, bei dem monatliche Kontrollen durchgeführt werden und eine Behandlung nur bei funktionellem oder morphologischem Befund erfolgt (39). Durch diese beiden flexiblen Behandlungsschemata wird eine Flexibilisierung der Anzahl der Behandlungen ermöglicht, um die Häufigkeit der IVT-Injektionen und damit die Belastung für die Patienten zu reduzieren. In klinischen Studien zu Aflibercept konnte für die Indikation des DMÖ gezeigt werden, dass die flexibleren Schemata (T&E und PRN) im Vergleich zu einer Behandlung in Q8W-Therapieintervallen eine vergleichbare Wirksamkeit aufwiesen (56).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation umfasst die Zielpopulation von Faricimab erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ.

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

Das DMÖ wird als die wesentliche Ursache für einen Verlust der Sehkraft bis hin zur Erblindung bei Patienten mit Diabetes mellitus angesehen (57, 58). Für die Patienten ist die Sehschärfe naturgemäß von hoher Bedeutung. So gaben in der Barometer-Studie 85 % der deutschen Patienten mit einem DMÖ an, Probleme bei der Ausübung täglicher Aufgaben wie z. B. beim Autofahren, beim Arbeiten und beim Haushalt zu haben (59). Die Patienten sind darüber hinaus in der Organisation der Behandlung der Grunderkrankung und der häufig bestehenden Begleiterkrankungen sowie in der Aufrechterhaltung ihrer Unabhängigkeit eingeschränkt (60–62). Studiendaten zeigen, dass Patienten mit DMÖ verminderte Baseline Scores im National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version (NEI VFQ-25) und damit in der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität aufweisen, was wiederum die Belastung durch die Erkrankung aufzeigt (63, 64).

Im Rahmen des interdisziplinären Managements des DMÖ spielt zunächst eine optimale Kontrolle des Blutzuckerspiegels eine sehr wesentliche Rolle, da die Dauer und der Schweregrad der Hyperglykämie die wesentlichen ätiologischen Faktoren sind. Eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle kann allerdings ein bestehendes DMÖ bestenfalls zum Stillstand bringen, führt aber in der Regel nicht zu einer Verbesserung des Visus (32).

Bis zur Einführung der IVT-Behandlung des DMÖ mit anti-VEGF-Wirkstoffen war der Verlust des zentralen Sehvermögens durch ein DMÖ in der Regel irreversibel und führte zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Patienten. Das DMÖ stellte in dieser Ära die mit Abstand häufigste Ursache des Erblindens von Menschen im arbeitsfähigen Alter (bis 65 Jahren) dar (65). Die Rolle des VEGF in der Pathogenese des DMÖ wurde gegen Ende der 1990er Jahre aufgeklärt und VEGF als "exciting target" für die Therapie des DMÖ eingestuft (66). Diese Einschätzung fand frühzeitig klinische Bestätigung: Haritoglou et al. (2006) zeigten, dass der anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab nicht nur, wie bereits früher gezeigt, bei der altersabhängigen Makuladegeneration (67–69), sondern auch beim DMÖ zu einer raschen morphologischen und funktionellen Restitution der Makula führte (70).

Im derzeitigen Praxisalltag kann die Standardtherapie mit anti-VEGF-Wirkstoffen bei DMÖ-Patienten in zwei Phasen unterteilt werden. In der initialen Therapiephase steht die Verbesserung der Sehfähigkeit durch eine frühzeitige Diagnose sowie eine schnelle, rechtzeitige und intensive Therapieeinleitung als primäres Therapieziel im Vordergrund (57, 71, 72). Ein Erhalt bzw. eine Verbesserung der Sehschärfe geht mit einer besseren Lebensqualität für die Patienten einher und reduziert die Belastung durch die Erkrankung (64, 73). In der zweiten Behandlungsphase ist die Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs und der langfristige Erhalt der Sehfähigkeit von großer Bedeutung (56, 57, 74, 75). Entscheidend für die Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs ist dabei die Kontinuität der Kontrolluntersuchungen und Behandlungen in den Folgejahren. Diese Aufrechterhaltung stellt für Patienten und auch besonders für deren Angehörige eine große Herausforderung dar. Je

nach wohnortnaher Infrastruktur kann die Anreise zu den Kontroll- und Behandlungsterminen einen erheblichen Zeitaufwand benötigen und zudem muss diese Behandlung mit Diagnostik und Therapie der Grunderkrankung sowie der häufig bestehenden Komorbiditäten koordiniert werden (76). Diese Konstellation führt im Ergebnis dazu, dass nur etwa die Hälfte der Patienten mit DMÖ ihre IVT-Therapie konsequent gemäß den vorgesehenen Intervallen erhalten und die lückenhafte bzw. abgebrochene Therapie geht mit einem signifikanten Verlust der Sehfähigkeit einher (77, 78).

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 und die Koordination mit dem Management von Grundund Begleiterkrankung(en) erleichtert werden. Studiendaten deuten darauf hin, dass der Erhalt des Behandlungserfolgs aus dem 1. Behandlungsjahr durch patientenindividuelle Schemata mit längeren Behandlungsintervallen aufrechterhalten werden kann (75).

Grenzen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten

Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit der verfügbaren anti-VEGF-Wirkstoffe zeigt sich im klinischen Alltag, dass Patienten mit DMÖ einer Behandlungsbarriere aufgrund der häufigen Behandlungs- und Kontrolltermine gegenüberstehen. Die VIOLET-Studie untersuchte inwiefern eine Intervallverlängerung mittels T&E- sowie PRN-Schema für Afliberccept möglich ist. Allerdings benötigte die Mehrzahl der DMÖ-Patienten eine hohe Anzahl an Behandlungen, um die Wirksamkeit aufrecht zu erhalten. Lediglich 40,8 % der Probanden mit T&E-Schema und 32 % der Probanden mit PRN-Schema erreichten Therapieintervalle von 12 Wochen oder länger zu Woche 100 der Behandlung (56). Die hohe Frequenz an Arztterminen sowie berichtete hohe Abbruchraten zeigen, dass ein erheblicher ungedeckter Bedarf an einer IVOM besteht, die nachhaltig längere Behandlungsintervalle ermöglicht und gleichzeitig die Sehschärfe langfristig erhält (74, 79, 80).

Eingeschränkter langfristiger Behandlungserfolg

Im klinischen Alltag zeigt sich, dass Patienten mit einem DMÖ deutlich weniger anti-VEGF-Injektionen erhalten, als in den klinischen Studien verabreicht wurden (81–83). Wenn die benötigte Anzahl an IVT-Injektionen nicht eingehalten wird, hat dies einen direkten negativen Einfluss auf funktionelle Ergebnisse hinsichtlich der Sehschärfe. Die Verbesserung der Sehfähigkeit ist im Praxisalltag daher häufig geringer als in klinischen Studien (81–83). Vor allem mit fortschreitender Behandlungsdauer wird eine zu geringe Behandlungsfrequenz und ein Abbruch der langfristig angelegten Therapieregime und erforderlichen Wiederbehandlungen beobachtet, sodass der initiale Behandlungserfolg nicht aufrechterhalten werden kann (30, 82, 84). Zudem ist bei einer chronischen Erkrankung wie dem DMÖ eine hohe Therapieadhärenz der Patienten wichtig für den langfristigen Behandlungserfolg. Klinische Studien haben gezeigt, dass Verbesserungen der Sehschärfe möglich sind, wenn Patienten eine hohe Behandlungstreue gegenüber den festen und häufigen Behandlungsregimen aufweisen. Eine Flexibilisierung der Behandlungsschemata bei gleichzeitigem Erhalt des Behandlungserfolgs stellt bei anti-VEGF-Wirkstoffen ein wichtiges Mittel für eine Verbesserung der Therapieadhärenz dar (43, 48). Eine aktuelle Beobachtungsstudie aus

Großbritannien untersuchte die Persistenz (langfristige Therapietreue) von DMÖ-Patienten bei einer Behandlung mit anti-VEGF-Wirkstoffen (74). Während des 2-jährigen Beobachtungszeitraums brachen 27,8 % der Patienten die Behandlung ab. Die Studie zeigte zudem, dass nur 18,3 % der Patienten zwei oder mehr aufeinanderfolgende 12-wöchentliche (Q12W) Behandlungsintervalle erreichten (74). Eine weitere T&E-Studie aus der Schweiz untersuchte 75 Augen von DMÖ-Patienten, die mit einem anti-VEGF-Wirkstoff behandelt wurden und berichtete, dass Patienten im Mittel ein maximales Behandlungsintervall von $8,5 \pm 2,9$ Wochen erreichten (85). Die Studien zeigen, dass eine langfristige Verlängerung der Behandlungsintervalle mit derzeit genutzten anti-VEGF-Wirkstoffen im Praxisalltag nur selten erreicht wird.

Behandlungsbarrieren

Häufige Behandlungs- und Kontrolltermine stellen für Patienten mit einem DMÖ eine Behandlungsbarriere dar. Neben weiteren Faktoren wie z.B. Alter, Komorbiditäten und schwerwiegenden Nebenwirkungen der Therapie, sind vor allem auch die Anzahl an Vor- und Kontrollbehandlungen sowie die Länge der Behandlung als ein Risikofaktor für eine geringe Therapieadhärenz beschrieben (84, 86). Studiendaten bestätigen, dass – unabhängig von der Therapiestrategie – geplante Therapietermine von DMÖ-Patienten oft nur unzureichend wahrgenommen werden (77). Diabetes mellitus-Patienten haben bereits aufgrund ihrer Grunderkrankung eine hohe Anzahl an Arztterminen, da der Diabetes mellitus an sich ein enges Monitoring erfordert (82). Als chronische und rekurrierende Erkrankung erfordert die Therapie und Kontrolle eines DMÖ eine potenziell lebenslange Behandlung und bedarf daher einer hohen Akzeptanz durch den Patienten (59, 84). Bei einer Befragung von Patienten mit DMÖ und Patienten mit Retinalem Venenverschluss zur Verbesserung des Behandlungsschemas äußerten 42 % den Wunsch nach weniger IVT-Injektionen, die zum Erreichen der gleichen visuellen Ergebnisse benötigt werden (80).

Gesamthaft betrachtet umfasst der Behandlungsaufwand die erforderliche Zeit für die Behandlung als solches, aber auch die Organisation der Fahrten und die damit einhergehenden Kosten. Zudem erfordern die häufigen Arzttermine die Einbindung und Beanspruchung der Zeit von Angehörigen, welche die Patienten begleiten. IVOMs gehen zudem mit Angst vor injektionsbedingten Schmerzen und der Sorge vor Einschränkungen der Unabhängigkeit und Selbstständigkeit durch Fahruntauglichkeit einher (59, 87–90). So zeigen qualitative Analysen, dass ein Großteil der Patienten über Angst im Zusammenhang mit der IVOM klagt, wobei die Angst allgemeiner Natur sein kann oder sich spezifisch auf mögliche Spätfolgen oder spezifische Nebenwirkungen wie z. B. okulare Entzündungen bezieht (80). Eine Verlängerung des Behandlungsintervalls verspricht folglich eine Entlastung der Patienten.

Unzureichendes Ansprechen auf bisherige Therapien

Zusätzlich ist bekannt, dass ein hoher Anteil der DMÖ-Patienten nicht oder nicht ausreichend auf eine anti-VEGF-Behandlung anspricht, sodass hier ein Bedarf für neue Behandlungsoptionen besteht (91, 92). Es wird angenommen, dass bis zu 50 % der DMÖ-Patienten nur unzureichend auf die Therapie mit einem anti-VEGF-Wirkstoff ansprechen (13, 92). Die medizinische Rationale hierfür liegt möglicherweise in der komplexen und

multifaktoriellen Pathogenese des DMÖ. Es werden daher neue, alternative Behandlungsstrategien benötigt, die andere Wirkansätze verfolgen als eine alleinige Inhibition von VEGF (6).

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 (74). 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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ zur Verfügung, der neben VEGF-A auch Ang-2 bindet und somit zwei Hauptmediatoren der DMÖ-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 und anti-inflammatorische Wirkung, wodurch potenziell eine Verlängerung der Behandlungsintervalle ermöglicht wird. Die Zulassungsstudien RHINE und YOSEMITE zeigen, dass die Behandlung mit Faricimab eine vergleichbare Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zu Aflibercept erzielt, bei einer gleichzeitigen Verlängerung der Behandlungsintervalle auf bis zu 16 Wochen (Q16W) im 2. Behandlungsjahr.

Mit Faricimab steht DMÖ-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 Aufrechterhaltung 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[®]) lautet wie folgt: Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ (93).

Epidemiologische Daten für Deutschland

Das DMÖ tritt als eine Komplikation des Diabetes mellitus auf. Es liegen nur wenige Quellen für die Prävalenz und Inzidenz des DMÖ in Deutschland vor. Die Quellen zur Prävalenz geben eine vergleichbare Größenordnung an: Die DOG nennt in ihrem Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Versorgung in Deutschland eine Prävalenz von 109.000 Patienten (94). In einer Analyse der volkswirtschaftlichen Kosten von Augenerkrankungen wird die Anzahl an Patienten auf etwa 100.000 geschätzt (95). In der Gutenberg Gesundheitsstudie, eine prospektive Populationsstudie zu verschiedenen Erkrankungen im Raum Mainz mit mehr als 15.000 Teilnehmenden, wurde bei 2,3 % der Personen mit Diabetes (143.971 Patienten) ein DMÖ festgestellt (96). Große populationsbezogene Studien in Deutschland zur Ermittlung der Inzidenz des DMÖ fehlen. Einige internationale Studien machen teils sehr unterschiedliche Angaben: Eine populationsbasierte Studie in den USA mit über 10.000 Teilnehmenden ermittelte, dass 25 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 sowie bis zu 14 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 innerhalb von 10 Jahren ein DMÖ entwickeln (97, 98). Eine spanische Studie mit 334 Patienten ermittelte eine 10-Jahres-Inzidenz von 11 % bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 (58). In einer Studie in Großbritannien mit fast 65.000 Diabetes mellitus-Patienten lag die Inzidenz für den Follow-up-Zeitraum von 9 Jahren bei 4,4 % für Diabetes mellitus Typ-1 und 3,6 % für Diabetes mellitus Typ-2 (99). Eine Metaanalyse von mehr als 71.000 Personen in Europa ermittelte eine jährliche DMÖ-Inzidenz von 0,4 % bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 (100).

Da die verfügbaren Quellen oft nur Schätzwerte zur Epidemiologie des DMÖ angeben, wurde eine Sekundärdatenanalyse in der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung in Auftrag gegeben (siehe Abbildung 3-1). Die Datenbank enthält Daten von etwa 3,5 Millionen Versicherten aus 16 Krankenkassen in Deutschland und ist repräsentativ für die Gesamt-Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) (101–105). In einem retrospektiven Studiendesign wurden vollversicherte GKV-Patienten ab 18 Jahren in den Berichtsjahren 2014 bis 2020 analysiert. Da es keinen für das DMÖ spezifischen International Classification of Diseases (ICD)-10-Code gibt, wurden prävalente Patienten wie folgt definiert: Es wurde das Kriterium der hierarchisierten Morbiditätsgruppe (HMG) 17 verwendet, das heißt, Personen mit mindestens einer stationären oder gesicherten ambulanten Diagnose H36.0 (ICD-10-Code für Retinopathia diabetica) und mit mindestens einer Antidiabetika-Verordnung (mindestens 183 DDD [defined daily dose]) (106). Um die Patienten mit einem DMÖ von denen mit DR abzugrenzen, wurde als zusätzliches Aufgreifkriterium die Diagnostik angewendet und Patienten mit mindestens einer beobachtbaren DMÖ-relevanten Diagnostik (Fluoreszenzangiographie oder OCT-Bildgebung) eingeschlossen. Die Rationale für diese Unterscheidung ist, dass vor Anwendung von Arzneimitteln durch IVT-Injektion bei indizierter Therapie eines DMÖ eines der genannten diagnostischen Verfahren durchgeführt werden muss

(107). In der beschriebenen Sekundärdatenanalyse wurden bei einer Prävalenz von 0,21 % 126.624 Patienten ermittelt, die an einem DMÖ erkrankt waren. Zur Berechnung der Inzidenz wurden zwei diagnosefreie Vorjahre als zusätzliches Aufgreifkriterium definiert. Dadurch ergab sich eine Inzidenz von 0,14 % bzw. 84.210 DMÖ-Patienten (101).

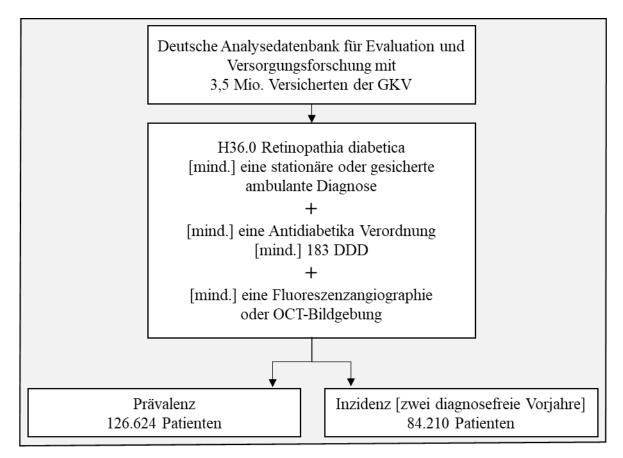


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Prävalenz- und Inzidenzdefinition in der Sekundärdatenanalyse in der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung

Quelle: (101)

Männer und Frauen scheinen leicht unterschiedlich von einem DMÖ betroffen zu sein, jedoch lässt sich kein eindeutiger Trend feststellen: In der oben beschriebenen Sekundärdatenanalyse verteilt sich das Vorkommen eines DMÖ zu etwa 40 % auf Frauen und zu etwa 60 % auf Männer (101). In der Gutenberg Gesundheitsstudie wurde ein umgekehrtes Verhältnis beobachtet. In dieser waren etwa 60 % der Frauen und etwa 40 % der Männer von einem DMÖ betroffen (96, 108). Altersspezifische Unterschiede lassen sich beobachten: Da das Risiko für Folgeerkrankungen mit Dauer der Erkrankung und damit mit dem Alter ansteigt, sind 65 % der Patienten 60 Jahre und älter, damit aber auch mehr als ein Drittel der Patienten jünger und im berufstätigen Alter.

Zur Bestimmung des plausibelsten Wertes für die Patienten in der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Sekundärdatenanalyse verwendet: Die Aktualität

und die große Datenbasis ermöglichen eine ausreichende Repräsentativität der Bevölkerung in Deutschland. Ihre Grundlage im deutschen Versorgungssystem stellt ebenso die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sicher.

Ermittlung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet

Zur Ermittlung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Prävalenz des DMÖ verwendet. Für den plausibelsten Wert wird die oben beschriebene Sekundärdatenanalyse genutzt. 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 Gutenberg Gesundheitsstudie verwendet. Eine Beschreibung der Berechnungen ist als Quelle hinterlegt (108).

Tabelle 3-1: Zielpopulation im Anwendungsgebiet inklusive Unsicherheitsspanne

Zielpopulation von Faricimab im Anwendungsgebiet	Plausibelster Wert ^b	Obergrenze ^c	
Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ^a	126.624	143.971	
^a Fachinformation (93) ^b Studienbericht Sekundärdatenanalyse nAMD und DME (101) ^c Gutenberg Gesundheitsstudie (96, 108)			

Der plausibelste Wert für die Zielpopulation, die für eine Behandlung mit Faricimab in Frage kommt, beträgt 126.624 Personen mit einer Obergrenze von 143.971 Personen (siehe Tabelle 3-1). Die Angabe ist plausibel, jedoch werden einige Modellannahmen getroffen: Eine leichte Überschätzung in der angegebenen Anzahl an Patienten in der Zielpopulation kann entstehen, da nicht bei allen DMÖ-Patienten bereits eine Visusbeeinträchtigung vorliegt und daher (noch) keine IVOM indiziert ist (39). Eine leichte Unterschätzung der angegebenen Patienten in der Zielpopulation kann sich daraus ergeben, dass bei einem Patienten mit einem DMÖ sowohl ein als auch beide Augen betroffen sein können, die jeweiligen Patienten trotz beidseitiger Behandlung jedoch nur einfach in die Berechnungen einfließen (101). Ebenfalls eine leichte Unterschätzung kann durch die in der Sekundäranalyse verwendete Definition der prävalenten Patienten entstehen, da hier zur Abgrenzung von der DR ein diagnostisches Verfahren vorausgesetzt wird. Die Analyse schließt dadurch Patienten mit einem DMÖ, bei denen keine entsprechende Diagnostik durchgeführt wird oder werden kann, nicht mit ein (101).

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 einem DMÖ auszugehen: Aufgrund der Veränderungen in der Altersstruktur und der Fortschritte in der medizinischen Behandlung ist eine Zunahme an Diabetes mellitus-Patienten in höheren Altersgruppen wahrscheinlich. Die

Zunahme an älteren Personen an sich führt zu einem Anstieg an altersassoziierten Erkrankungen, ebenso ermöglichen Fortschritte in Diagnose und Behandlung, dass Patienten mit chronischen Erkrankungen länger mit diesen leben können. Dadurch kommt es wiederum zu einem vermehrten Auftreten von Folgeerkrankungen, zu denen das DMÖ gehört (94, 109, 110). In der oben beschriebenen Sekundärdatenanalyse lässt sich eine Erhöhung der DMÖ-Prävalenz mit zunehmendem Alter beobachten: 65 % der Patienten sind mindestens 60 Jahre alt, 15 % der Patienten mindestens 80 Jahre (101). In der Gutenberg Gesundheitsstudie lässt sich die altersabhängige Zunahme der Prävalenz nicht eindeutig beobachten; allerdings waren die Teilnehmenden der Studie auf ein Alter von 74 Jahren begrenzt, so dass die höheren Altersgruppen in diesen Untersuchungen fehlen (96). Zudem ist anzunehmen, dass auch die Weiterentwicklung von Diagnostikverfahren in den nächsten Jahren zu einer Zunahme an DMÖ-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 (111, 112).

Auch wenn ein Anstieg an DMÖ-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 ausreichend deutliche Veränderung der Prävalenz, die zur Berechnung angewendet werden konnte (101). Für die geschätzte Entwicklung in den Jahren 2023 bis 2027 wird daher der für 2022 ermittelte Wert in Tabelle 3-2 fortgeschrieben, auch wenn dies 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 ^a	143.971	143.971	143.971	143.971	143.971
Plausibelster Wert ^b	126.624	126.624	126.624	126.624	126.624

^a Gutenberg Gesundheitsstudie (96, 108)

Fazit

Die Zielpopulation für das Jahr 2022 für Faricimab zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ umfasst 126.624 Personen. Den Unsicherheiten in der Berechnung wurde mit der Darstellung einer Obergrenze von 143.971 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

^b Studienbericht Sekundärdatenanalyse nAMD und DME (101)

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) ^a		
Faricimab	126.624–143.971	126.624–126.836		
^a Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung im Jahr 2022: 88,1 % (108)				

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 (113, 114). 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 (108). Der ermittelte Anteil der Zielpopulation an Versicherten in der GKV findet sich inklusive Angabe einer Unsicherheitsspanne in Tabelle 3-3.

Die in der unter 3.2.3 beschriebene Sekundärdatenanalyse wurde auf Basis von 16 deutschen Krankenkassen durchgeführt und dann auf die Gesamt-GKV hochgerechnet (101). Die ermittelte Population von 126.624 Patienten gibt damit schon die Anzahl an Versicherten in der GKV an und wurde aus Tabelle 3-1 übertragen. Der errechnete GKV-Anteil wird daher nur auf die Obergrenze angewendet, wodurch die sich ergebende Spanne der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation sehr gering ist. 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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	nicht quantifizierbar	126.624- 126.836

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 den Abschnitten 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 des DMÖ 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 (96, 101). Die Zahlen des statistischen Bundesamts zur Bevölkerung in Deutschland von 2022 bis 2027 stammen aus der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (BEV-VARIANTE-02, G2L2W2) (115). 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 (114). Für die Bevölkerungszahlen bis 2021 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts verwendet, welcher auf dem Zensus 2011 basiert (113).

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.5

Zur Charakterisierung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde das Modul 4 A 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. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Dia Care; 37 Suppl 1:S81-90, 2014. doi: 10.2337/dc14-S081.
- 2. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy ocular complications of diabetes mellitus. World J Diabetes; 6(3):489–99, 2015. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.489.

- 3. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinie Nr. 20 Diabetische Retinopathie (DR); 2011.
- 4. Teo ZL, Tham Y-C, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. Ophthalmology; 128(11):1580–91, 2021. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
- 5. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye Vis (Lond); 2:17, 2015. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2.
- 6. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. Ophthalmology; 122(7):1375–94, 2015. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.024.
- 7. Bolinger MT, Antonetti DA. Moving Past Anti-VEGF: Novel Therapies for Treating Diabetic Retinopathy. Int J Mol Sci; 17(9), 2016. doi: 10.3390/ijms17091498.
- 8. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. JCI Insight; 2(14), 2017. doi: 10.1172/jci.insight.93751.
- 9. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczuk L, Nicolas M, Sellam A et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. Prog Retin Eye Res; 63:20–68, 2018. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
- 10. Lindert J. Diabetisches Makulaödem: Wenn die Netzhaut des Auges erkrankt; 2021.
- 11. Lin K-Y, Hsih W-H, Lin Y-B, Wen C-Y, Chang T-J. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. J Diabetes Investig; 12(8):1322–5, 2021. doi: 10.1111/jdi.13480.
- 12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Dia Care; 23(8):1084–91, 2000. doi: 10.2337/diacare.23.8.1084.
- 13. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. J Diabetes Res; 2016:2156273, 2016. doi: 10.1155/2016/2156273.
- 14. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. Semin Ophthalmol; 14(4):223–32, 1999. doi: 10.3109/08820539909069541.
- 15. Ferris FL, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol; 28:452–61, 1984. doi: 10.1016/0039-6257(84)90227-3.
- 16. Joussen AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. Dev Ophthalmol; 39:1–12, 2007. doi: 10.1159/000098495.
- 17. 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.
- 18. 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.

- 19. 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.
- 20. 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.
- 21. 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.
- 22. 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.
- 23. 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.
- 24. 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.
- 25. 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.
- 26. 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.
- 27. 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.
- 28. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 250(1):61–70, 2012. doi: 10.1007/s00417-011-1774-x.
- 29. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RMS, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol; 150(1):63-67.e1, 2010. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.039.
- 30. 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.
- 31. Yoon YH, Boyer DS, Maturi RK, Bandello F, Belfort R, Augustin AJ et al. Natural history of diabetic macular edema and factors predicting outcomes in sham-treated

- patients (MEAD study). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 257(12):2639–53, 2019. doi: 10.1007/s00417-019-04464-2.
- 32. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F et al. Diabetic Macular Edema. Dev Ophthalmol; 58:102–38, 2017. doi: 10.1159/000455277.
- 33. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. Dia Care; 27(10):2540–53, 2004. doi: 10.2337/diacare.27.10.2540.
- 34. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. World J Diabetes; 2(6):98–104, 2011. doi: 10.4239/wjd.v2.i6.98.
- 35. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. Dia Care; 26(9):2653–64, 2003. doi: 10.2337/diacare.26.9.2653.
- 36. Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 250(2):201–9, 2012. doi: 10.1007/s00417-011-1792-8.
- 37. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol; 103(12):1796–806, 1985.
- 38. DDG Arbeitsgemeinschaft Diabetes&Auge. Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie Report Nr. 6 (2021). URL: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/IFdA_Broschuere_2021_download_Kopie _2.pdf.
- 39. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). Stellungnahme: Therapie des diabetischen Makulaödems: Stand August 2019. URL: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/DMO%CC%88-Stellungnahme-Version-Langversion_zur-Konsentierung_final-9-19.pdf.
- 40. Beck RW, Moke PS, Turpin AH, Ferris FL, Sangiovanni JP, Johnson CA et al. A computerized method of visual acuity testing. Am J Ophthalmol; 135(2):194–205, 2003. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01825-1.
- 41. Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D. The Diagnostic Function of OCT in Diabetic Maculopathy. Mediators Inflamm; 2013, 2013. doi: 10.1155/2013/434560.
- 42. Weber ML. Diabetic Macular Edema: Is Your Patient Going Blind? Fed Pract; 32(Suppl 11):3S-7S, 2015.
- 43. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology; 122(10):2044–52, 2015. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017.

- 44. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology; 121(11):2247–54, 2014. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006.
- 45. Heier JS, Korobelnik J-F, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology; 123(11):2376–85, 2016. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032.
- 46. Stewart MW. A Review of Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Retinopathy. Ophthalmol Ther; 6(1):33–47, 2017. doi: 10.1007/s40123-017-0083-9.
- 47. Krick TW, Bressler NM. Recent clinically relevant highlights from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Current Opinion in Ophthalmology; 29(3):199–205, 2018. doi: 10.1097/ICU.0000000000000472.
- 48. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology; 120(10):2013–22, 2013. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.02.034.
- 49. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology; 119(4):789–801, 2012. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
- 50. Bressler NM, Varma R, Suñer IJ, Dolan CM, Ward J, Ehrlich JS et al. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: results from RIDE and RISE. Ophthalmology; 121(12):2461–72, 2014. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.008.
- 51. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E et al. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. Am J Ophthalmol; 238:157–72, 2022. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.004.
- 52. Virgili G, Parravano MC, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev; 10:CD007419, 2018. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub6.
- 53. Novartis. Fachinformation Lucentis® (Ranibizumab): Stand November 2021; 2021.
- 54. Novartis. Fachinformation Beovu® (Brolucizumab): Stand März 2022; 2022.
- 55. Bayer AG. Eylea, INN-Aflibercept: Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; 2021.
- 56. Garweg JG, Štefanickova J, Hoyng C, Niesen T, Schmelter T, Leal S et al. Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year: VIOLET, a Prospective Randomized Trial. Adv Ther; 39(6):2701–16, 2022. doi: 10.1007/s12325-022-02119-z.
- 57. Ziemssen F. Diabetes und Auge ein Update zur Anti-VEGF-Therapie bei diabetischem Makulaödem. CME-Verlag, 2020.

- 58. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Soler-Lluis N, Mendez-Marin I et al. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract; 94(1):126–32, 2011. doi: 10.1016/j.diabres.2011.07.004.
- 59. DR Barometer. The Diabetic Retinopathy Barometer Report Germany. URL: https://drbarometer.com/docs/default-source/dr-barometer-study-finding-documents/countries/germany/dr-barometer-germany-report.pdf?sfvrsn=dad2cc10_2 [aufgerufen am: 12.07.2022].
- 60. Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD, Miller L. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol; 92(1):89–92, 2008. doi: 10.1136/bjo.2007.122416.
- 61. Christ SL, Zheng DD, Swenor BK, Lam BL, West SK, Tannenbaum SL et al. Longitudinal relationships among visual acuity, daily functional status, and mortality: the Salisbury Eye Evaluation Study. JAMA Ophthalmol; 132(12):1400–6, 2014. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2847.
- 62. Kiss S, Chandwani HS, Cole AL, Patel VD, Lunacsek OE, Dugel PU. Comorbidity and health care visit burden in working-age commercially insured patients with diabetic macular edema. Clin Ophthalmol; 10:2443–53, 2016. doi: 10.2147/OPTH.S114006.
- 63. Bertelmann T, Feltgen N, Scheffler M, Hufenbach U, Wiedon A, Wilhelm H et al. Vision-related quality of life in patients receiving intravitreal ranibizumab injections in routine clinical practice: baseline data from the German OCEAN study. Health Qual Life Outcomes; 14(1):132, 2016. doi: 10.1186/s12955-016-0536-1.
- 64. Garweg JG, Stefanickova J, Hoyng C, Schmelter T, Niesen T, Sowade O et al. Vision-Related Quality of Life in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Intravitreal Aflibercept: The AQUA Study. Ophthalmology Retina; 3(7):567–75, 2019. doi: 10.1016/j.oret.2019.03.012.
- 65. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. Dia Care; 21 Suppl 3:C11-4, 1998. doi: 10.2337/diacare.21.3.c11.
- 66. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AEB, Al-Shabrawey M, Platt DH et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. Diabetes Metab Res Rev; 19(6):442–55, 2003. doi: 10.1002/dmrr.415.
- 67. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology; 112(6):1035–47, 2005. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.02.007.
- 68. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging; 36(4):331–5, 2005.
- 69. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir M'aA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology; 113(3):363-372.e5, 2006. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.11.019.

- 70. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. Retina; 26(9):999–1005, 2006. doi: 10.1097/01.iae.0000247165.38655.bf.
- 71. Ziemssen F, Schlottmann PG, Lim JI, Agostini HT, Lang GE, Bandello F. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID-DME and VISTA-DME data. Int J Retina Vitreous; 2:16, 2016. doi: 10.1186/s40942-016-0041-z.
- 72. Korobelnik J-F, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). BMC Ophthalmol; 15:52, 2015. doi: 10.1186/s12886-015-0035-x.
- 73. Loftus JV, Sultan MB, Pleil AM. Changes in vision- and health-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with pegaptanib sodium or sham. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.; 52(10):7498–505, 2011. doi: 10.1167/iovs.11-7613.
- 74. Peto T, Akerele T, Sagkriotis A, Zappacosta S, Clemens A, Chakravarthy U. Treatment patterns and persistence rates with anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular oedema in the UK: A real-world study. Diabet Med; 39(4):e14746, 2022. doi: 10.1111/dme.14746.
- 75. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. Ophthalmology; 123(6):1351–9, 2016. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022.
- 76. Faatz H, Rothaus K, Westhues D, Heimes-Bussmann B, Farecki ML, Ziegler M et al. Therapieadhärenz und Effektivität bei der Anti-Vascular Endothelial Growth Faktor(VEGF)-Therapie des diabetischen Makulaödems im klinischen Alltag: Vergleich zwischen einer kooperativen und einer unizentrischen Organisation der Behandlung. Ophthalmologe; 117(6):557–65, 2020. doi: 10.1007/s00347-019-00977-7.
- 77. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C et al. COMPLIANCE AND ADHERENCE OF PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA TO INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY IN DAILY PRACTICE. Retina; 38(12):2293–300, 2018. doi: 10.1097/IAE.000000000001892.
- 78. Angermann R, Hofer M, Huber AL, Rauchegger T, Nowosielski Y, Casazza M et al. The impact of compliance among patients with diabetic macular oedema treated with intravitreal aflibercept: a 48-month follow-up study. Acta Ophthalmol, 2021. doi: 10.1111/aos.14946.
- 79. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. Clin Ophthalmol; 12:13–20, 2018. doi: 10.2147/OPTH.S151611.
- 80. Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. Clin Ophthalmol; 10:939–46, 2016. doi: 10.2147/OPTH.S100168.

- 81. Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu M-A, Bertelmann T, Feucht N et al. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. Diabetes Ther; 9(6):2271–89, 2018. doi: 10.1007/s13300-018-0513-2.
- Holekamp NM, Campbell J, Almony A, Ingraham H, Marks S, Chandwani H et al. 82. Vision Outcomes Following Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Diabetic Macular Edema in Clinical Practice. Am J Ophthalmol; 191:83–91, 2018. doi: 10.1016/j.ajo.2018.04.010.
- Ulbig M, Höh H, Schmickler S, Wolf A, Dimopoulos S, Lorenz K et al. 83. Behandlungsrealität mit Ranibizumab in der klinischen Routineanwendung bei Patienten mit diabetischem Makulaödem: 1-Jahres-Ergebnisse der deutschen POLARIS-Kohorte. Ophthalmologe; 116(7):631–9, 2019. doi: 10.1007/s00347-018-0793-y.
- Lommatzsch A, Eter N, Ehlken C, Lanzl I, Kaymak H, Schuster AK et al. Adhärenz bei 84. der Anti-VEGF-Therapie – Überlegungen und praktische Empfehlungen. Ophthalmologe, 2020. doi: 10.1007/s00347-020-01273-5.
- Schwarzer P, Ebneter A, Munk M, Wolf S, Zinkernagel MS. One-Year Results of Using 85. a Treat-and-Extend Regimen without a Loading Phase with Anti-VEGF Agents in Patients with Treatment-Naive Diabetic Macular Edema. Ophthalmologica; 241(4):220-5, 2019. doi: 10.1159/000495623.
- 86. Zhou B, Mitchell TC, Rusakevich AM, Brown DM, Wykoff CC. Noncompliance in Prospective Retina Clinical Trials: Analysis of Factors Predicting Loss to Follow-up. Am J Ophthalmol; 210:86–96, 2020. doi: 10.1016/j.ajo.2019.10.012.
- Boyle J, Vukicevic M, Koklanis K, Itsiopoulos C, Rees G. Experiences of patients 87. undergoing repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. Psychol Health Med; 23(2):127-40, 2018. doi: 10.1080/13548506.2016.1274040.
- Moisseiev E, Regenbogen M, Rabinovitch T, Barak A, Loewenstein A, Goldstein M. Evaluation of pain during intravitreal Ozurdex injections vs intravitreal bevacizumab injections. Eye (Lond); 28(8):980-5, 2014. doi: 10.1038/eye.2014.129.
- Shiroma HF, Takaschima AKK, Farah ME, Höfling-Lima AL, Luca Canto G de, 89. Benedetti RH et al. Patient pain during intravitreal injections under topical anesthesia: a systematic review. Int J Retina Vitreous; 3:23, 2017. doi: 10.1186/s40942-017-0076-9.
- Senra H, Balaskas K, Mahmoodi N, Aslam T. Experience of Anti-VEGF Treatment and 90. 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.
- Bressler SB, Ayala AR, Bressler NM, Melia M, Qin H, Ferris FL et al. Persistent 91. Macular Thickening After Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema With Vision Impairment. JAMA Ophthalmol; 134(3):278–85, 2016. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5346.
- Shah SU, Maturi RK. Therapeutic Options in Refractory Diabetic Macular Oedema. Drugs; 77(5):481–92, 2017. doi: 10.1007/s40265-017-0704-6.

- 93. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand 09/2022; 2022.
- 94. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Gesellschaft für Augenheilkunde. Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Versorgung in Deutschland, 2012.
- 95. Hirneiß C, Kampik A, Neubauer AS. Volkswirtschaftliche Kosten von Augenerkrankungen. Ophthalmologe; 111(5):420–7, 2014. doi: 10.1007/s00347-013-2921-z.
- 96. Raum P, Lamparter J, Ponto KA, Peto T, Hoehn R, Schulz A et al. Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. PLoS One; 10(6):e0127188, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0127188.
- 97. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. Ophthalmology; 102(1):7–16, 1995. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31052-4.
- 98. Kiire CA, Porta M, Chong V. Medical management for the prevention and treatment of diabetic macular edema. Surv Ophthalmol; 58(5):459–65, 2013. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.10.002.
- 99. Martín-Merino E, Fortuny J, Rivero-Ferrer E, García-Rodríguez LA. Incidence of retinal complications in a cohort of newly diagnosed diabetic patients. PLoS One; 9(6):e100283, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0100283.
- 100. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers C, Pascual-Camps I et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol; 35(1):11–23, 2020. doi: 10.1007/s10654-019-00560-z.
- 101. Gesundheitsforen Leipzig. Epidemiologie und Therapie von nAMD und DME in Deutschland: Sekundärdatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig im Auftrag der Roche Pharma AG; 2022.
- 102. 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.
- 103. 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.
- 104. 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.
- 105. 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.

- 106. Bundesamt für Soziale Sicherung. Festlegungen der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens. URL: https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegun gen/ [aufgerufen am: 26.07.2022].
- 107. KBV. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur intravitrealen Medikamenteneingabe. 2014. Stand: 01.07.2020. URL: https://www.kbv.de/media/sp/Intravitreale_Medikamenteneingabe.pdf [aufgerufen am: 23.09.2021].
- 108. Roche. Technisches Dokument: DME; 2022.
- 109. Garweg JG, Wenzel A. Diabetische Makulopathie und Retinopathie. Funktionelle und sozialmedizinische Bedeutung. Ophthalmologe; 107(7):628–35, 2010. doi: 10.1007/s00347-010-2176-x.
- 110. Sabanayagam C, Yip W, Ting DSW, Tan G, Wong TY. Ten Emerging Trends in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy. Ophthalmic Epidemiol; 23(4):209–22, 2016. doi: 10.1080/09286586.2016.1193618.
- 111. Boussaid I, Augustin AJ. Update Diabetische Retinopathie. Kompass Ophthalmol; 6(4):188–91, 2020. doi: 10.1159/000511952.
- 112. 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.
- 113. DESTATIS. Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht.; 2021.
- 114. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021: Stand: 31.03.2022; 2022.
- 115. DESTATIS. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 BEV-VARIANTE-02 (G2L2W2): Bevölkerung in 1000 (Prognose) nach der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2021.

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	el			
Faricimab	Erwachsene Patienten mit DMÖ	Initial 4 monatliche IVT-Injektionen Anschließend T&E-Schema mit Intervallverlängerung bis zu alle 16 Wochen möglich	1. Jahr: 6,75–12 2. Jahr: 3,25–12	1
Zweckmäßige Vergleichsth	erapie			
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit DMÖ	Initial 5 monatliche IVT-Injektionen, gefolgt von einer IVT-Injektion alle 2 Monate Nach 12 Monaten T&E-Schema mit Intervallverlängerung möglich	1. Jahr: 8,5 2. Jahr: 4–12	1
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit DMÖ	Initial mindestens 3 monatliche IVT- Injektionen Anschließend T&E-Schema mit Intervallverlängerung möglich	1. Jahr: 6–12 2. Jahr: 2–12	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 für Faricimab beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als IVT-Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Dosen.

Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität (T&E) 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. Behandlungsintervalle mit weniger als 4 Wochen zwischen den IVT-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 IVT-Injektionen (1).

Damit resultiert im 1. Jahr eine Spanne von 6,75 Behandlungen (bei T&E) bis zu 12 Behandlungen (bei kontinuierlichen monatlichen IVT-Injektionen). Im 2. Jahr ergibt sich eine Spanne von 3,25 Behandlungen (bei T&E) bis zu 12 Behandlungen, bei monatlichen IVT-Injektionen (siehe Abbildung 3-2).

Aflibercept

Für die Behandlung des DMÖ beträgt die empfohlene Dosis von Aflibercept 2 mg, verabreicht als IVT-Injektion. Die Behandlung mit Aflibercept wird mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen IVT-Injektionen initiiert, gefolgt von 1 IVT-Injektion alle 2 Monate. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Aflibercept kann der Arzt basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das Behandlungsintervall entsprechend einem T&E-Dosierungsschema verlängern. Dabei werden die Behandlungsintervalle in der Regel in Schritten verlängert, einen 2-wöchentlichen um stabilen funktionellen und/oder morphologischen Befund aufrechtzuerhalten. Für Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten liegen begrenzte Daten vor. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen zwischen den IVT-Injektionen wurden nicht untersucht (2).

Damit resultiert im 1. Jahr eine Anzahl von 8,5 Behandlungen. Im 2. Jahr ergibt sich eine Spanne von 4 Behandlungen (bei T&E) 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 einem DMÖ können initial 3 oder mehr aufeinanderfolgende monatliche IVT-Injektionen notwendig sein.

Anschließend sollten die Kontroll- und 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 einem DMÖ kann das Behandlungsintervall um bis zu 1 Monat auf einmal verlängert werden. Bei

erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden (3).

Damit resultiert im 1. Jahr eine Spanne von 6 Behandlungen (bei T&E) bis zu 12 Behandlungen (bei kontinuierlichen monatlichen IVT-Injektionen). Im 2. Jahr ergibt sich eine Spanne von 2 Behandlungen (bei T&E) bis zu 12 Behandlungen, bei monatlichen IVT-Injektionen (siehe Abbildung 3-2).

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	X	X	X	X	
	ı	I	I	Ī	I	ı ı	İ	I	İ	ı	I	I	1
Monat	13 x x	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Faricimab min.	X			X				X				X	
Faricimab max.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	1 .	l _	l _	1 .	l _	l , l	ı _	l .	ء ا	۱	۱	l	
Monat	1 x	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Aflibercept	X	X	X	X	X		X		X		X		
Manat	12	111	1.5	1.0	1.7	10	10	20	21	1 22	1 22	1 24	
Monat	13	14	15	10	1/	19	19	20	21	22	23	24	
A (111													
Aflibercept min.	X		х			X				X			
Monat Aflibercept min. Aflibercept max.	x x	X	X X	X	X	X X	X	X	X	X X	X	X	
Aflibercept min. Aflibercept max.	x x	x	X X	X	x	X X	X	X	X	x x	X	X	
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·													
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·													
Monat Ranibizumab min.	1 1 x												
Aflibercept min. Aflibercept max. Monat Ranibizumab min. Ranibizumab max.	1 1 x												
Monat Ranibizumab min. Ranibizumab max.	1 x x	2 x x	3 x x	4 x	5 x x	6 x	7 x	8 x x	9 x	10 x	11 x	12 x x	
Monat Ranibizumab min. Ranibizumab max.	1 x x	2 x x	3 x x	4 x	5 x x	6 x	7 x	8 x x	9 x	10 x	11 x	12 x x	
Monat Ranibizumab min.	1 x x	2 x x	3 x x	4 x	5 x x	6 x	7 x	8 x x	9 x	10 x	11 x	12 x x	

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

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 DMÖ	Initial 4 monatliche IVT-Injektionen Anschließend T&E- Schema mit Intervallverlängerung bis zu alle 16 Wochen möglich	1. Jahr: 6,75–12 2. Jahr: 3,25–12
Zweckmäßige Vergleichsther	apie	1	
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit DMÖ	Initial 5 monatliche IVT-Injektionen, gefolgt von einer IVT-Injektion alle 2 Monate Nach 12 Monaten T&E-Schema mit Intervallverlängerung möglich	1. Jahr: 8,5 2. Jahr: 4–12
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit DMÖ	Initial mindestens 3 monatliche IVT- Injektionen Anschließend T&E-Schema mit Intervallverlängerung möglich	1. Jahr: 6–12 2. Jahr: 2–12

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 Arzne	eimittel			
Faricimab	Erwachsene Patienten mit DMÖ	1. Jahr: 6,75–12 2. Jahr: 3,25–12	1 x 6 mg	1. Jahr: 6,75 x 6 mg – 12 x 6 mg 2. Jahr: 3,25 x 6 mg – 12 x 6 mg
Zweckmäßige Verglei	chstherapie			
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit DMÖ	1 .Jahr: 8,5 2. Jahr: 4–12	1 x 2 mg	1. Jahr: 8,5 x 2 mg 2. Jahr: 4 x 2 mg – 12 x 2 mg
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit DMÖ	1. Jahr: 6–12 2. Jahr: 2–12	1 x 0,5 mg	1. Jahr: 6 x 0,5 mg - 12 x 0,5 mg 2. Jahr: 2 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 für Faricimab bei 6 mg, für Aflibercept bei 2 mg und für 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	l	
Faricimab	1.136,52 €	1.072,45 €
	(Vabysmo® 120 mg/ml, Injektionslösung)	[1,77€ ^a , 62,30€ ^b]
Zweckmäßige Vergleichsthe	rapie	
Aflibercept	1.099,38 €	1.037,37 €
	(Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung)	[1,77€ ^a , 60,24€ ^b]
Ranibizumab	1.263,26 €	1.192,17 €
	(Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung)	[1,77€ ^a , 69,32€ ^b]
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	neimittel			
Faricimab	Erwachsene Patienten mit DMÖ	IVT-Injektion	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6,75–12 2. Jahr: 3,25–12
		Postoperative Kontrolle	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6,75–12 2. Jahr: 3,25–12
		Kontroll- untersuchungen	patienten- individuell unterschiedlich	patienten- individuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergle	eichstherapie			
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit DMÖ	IVT-Injektion	1 x je Behandlung	1. Jahr: 8,5 2. Jahr: 4–12
		Postoperative Kontrolle	1 x je Behandlung	1. Jahr: 8,5 2. Jahr: 4–12
		Kontroll- untersuchungen	patienten- individuell unterschiedlich	patienten- individuell unterschiedlich
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit DMÖ	IVT-Injektion	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–12 2. Jahr: 2–12
		Postoperative Kontrolle	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–12 2. Jahr: 2–12
		Kontroll- untersuchungen	patienten- individuell unterschiedlich	patienten- individuell 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 Kontrolluntersuchungen umfassen die Erhebung morphologischer Parameter und/oder eine Visuskontrolle. Häufigkeit und Art der eingesetzten Untersuchung 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 DMÖ	IVT-Injektion	613,71 €–2.275,32 €
		Postoperative Kontrolle	126.97 €–315,00 €
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich
		Summe	740,68 €–2.590,32 €
		2. Jahr	

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		
		IVT-Injektion	295,49 €–2.275,32 €		
		Postoperative Kontrolle	61,13 €–315,00 €		
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich		
		Summe	356,62 €-2.590,32 €		
Zweckmäßige Vergleichsther	apie				
Aflibercept	Erwachsene	1. Jahr			
	Patienten mit DMÖ	IVT-Injektion	772,82 €–1.611,69 €		
		Postoperative Kontrolle	159,89 €–223,13 €		
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich		
		Summe	932,71 €-1.834,81 €		
		2. Jahr			
		IVT-Injektion	363,68 €-2.275,32 €		
		Postoperative Kontrolle	75,24 €–315,00 €		
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich		
		Summe	438,92 €-2.590,32 €		
Ranibizumab	Erwachsene	1. Jahr			
	Patienten mit DMÖ	IVT-Injektion	545,52 €-2.275,32 €		
		Postoperative Kontrolle	112,86 €-315,00 €		
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich		
		Summe	658,38 €−2.590,32 €		
		2. Jahr			
		IVT-Injektion	181,84 €–2.275,32 €		
		Postoperative Kontrolle	37,62 €–315,00 €		
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich		
		Summe	219,46 €-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 €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro	
Zu bewertendes A						
Faricimab	Erwachsene Patienten mit	1. Jahr	1	1		
	DMÖ	7.239,04 € – 12.869,40 €	740,68 € – 2.590,32 €	0,00	7.979,72 € – 15.459,72 €	
		2. Jahr				
		3.485,46 € – 12.869,40 €	356,62€ – 2.590,32 €	0,00	3.842,09 € – 15.459,72 €	
Zweckmäßige Ver	gleichstherapie					
Aflibercept	Erwachsene					
	Patienten mit DMÖ	8.817,65 €	932,71 € – 1.834,81 €	0,00	9.750,35 € – 10.652,46 €	
		2. Jahr				
		4.149,48 € – 12.448,44 €	438,92 € – 2.590,32 €	0,00	4.588,40 € – 15.038,76 €	
Ranibizumab	Erwachsene	1. Jahr				
	Patienten mit DMÖ	7.153,02 € – 14.306,04 €	658,38 € – 2.590,32 €	0,00	7.811,40 € – 16.896,36 €	
		2. Jahr				
		2.384,34 € – 14.306,04 €	219,46 € – 2.590,32 €	0,00	2.603,80 € – 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 126.624–126.836 Patienten 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 dargestellten Anzahl an GKV-versicherten 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, Diabetisches Makulaödem; 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 ≥ 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 einem 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.

Immunogenität

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 ≥ 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.

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine 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

Beschreibung	Fällig am
Eine multizentrische, unverblindete Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Langzeit- Sicherheit und -Verträglichkeit von Faricimab bei Patienten mit nAMD	Q1 2025
Eine multizentrische, unverblindete Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Langzeit- Sicherheit 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: Leitfaden für Patienten/Betreuer	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 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
	Leitfaden für Patienten/Betreuer	

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
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	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Bewertung als Teil der Routine PSUR/PBRER-Berichterstattung
	Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen: Keine	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	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Roche-Standard-Schwangerschaft
	Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen: Keine	Nachverfolgung Bewertung als Teil der Routine PSUR/PBRER-Berichterstattung Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine

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 2)	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.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

- 1. 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].