

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brolucizumab (Beovu[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD)

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

Stand: 21.09.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	38
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	60
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	61
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	64
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	64
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	65
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Klassifizierung der AMD gemäß dem „Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee“ (14).....	13
Tabelle 3-2: Konsensusnomenklatur für die nAMD gemäß (17).....	14
Tabelle 3-3: Literaturangaben zur Prävalenz der AMD.....	19
Tabelle 3-4: Prävalenz der AMD nach Alter und Stadieneinteilung gemäß Beckmann-Klassifizierung (aus (61)).....	22
Tabelle 3-5: Inzidenz der nAMD in Deutschland.....	23
Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz der nAMD in der GKV in Deutschland ab 2020.....	25
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	25
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	26
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	34
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	38
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	39
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	45
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	47
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	48
Tabelle 3-17: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan ..	63
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Anatomie des Augenhintergrunds und der Makula (entnommen aus Ruan et al. 2021 (6) und aus dem Englischen übersetzt).....	10
Abbildung 3-2: Anatomische Veränderungen der Makula bei der AMD (entnommen aus Ruan et al. 2021 (6) und aus dem Englischen übersetzt)	12
Abbildung 3-3: Injektionshäufigkeiten von Brolicizumab im ersten Behandlungsjahr.....	36
Abbildung 3-4: Injektionshäufigkeiten von Aflibercept im ersten Behandlungsjahr	36
Abbildung 3-5: Injektionshäufigkeiten von Ranibizumab im ersten Behandlungsjahr	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGES	Age, Gene/Environment Susceptibility Reykjavik Study
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
ATE	Arteriell-thromboembolisches Ereignis
BEAP	Bridlington Eye Assessment Project
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
CFP	Farbfundusfotografie (Colour Fundus Photography)
CNV	choroidale Neovaskularisation
CONAN	Consensus on Neovascular AMD Nomenclature
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURETINA	European Society of Retina Specialists
EUREYE	European Eye Study
FA	Fluoreszenz-Angiographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie (Gutenberg Health Study)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IRF	intraretinale Flüssigkeit
IU	International Unit
k. A.	keine Angabe
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MI	multimodales Imaging
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MNV	makuläre Neovaskularisation
NICOLA	Northern Ireland Cohort of the Longitudinal Study of Aging
nAMD	neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
PCV	polypoidale choroidale Vaskulopathie
PKV	Private Krankenversicherung
PRN	Pro re nata

Abkürzung	Bedeutung
PSUR	Periodic Safety Update Report
RAP	retinale angiomatöse Proliferationen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RG	Retinologische Gesellschaft
ROS	reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species)
RPE	retinales Pigmentepithel
SD-OCT	optische Kohärenztomographie im Spektralbereich (spectral domain-optical coherence tomography)
SGB	Sozialgesetzbuch
SHIP	Study of Health in Pomerania
SRF	subretinale Flüssigkeit
T&E	Treat-and-Extend
TES	Tromsø Eye Study
TILDA	The Irish Longitudinal Study on Ageing
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
VTE	venöse Thromboembolie

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.

Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Brolucizumab (Beovu®) ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) (1). Für das Anwendungsgebiet

wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Ranibizumab oder Aflibercept als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 8. Juli 2015 bestätigt (2). Dieser Festlegung wird für das vorliegende Dossier gefolgt.

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).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Brolocizumab in der Indikation nAMD fand am 8. Juli 2015 ein Beratungsgespräch nach § 8 Absatz 1 AMNutzenV mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Vorgangsnummer 2015-B-051) statt. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde Folgendes festgehalten: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolocizumab zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration ist: Ranibizumab oder Aflibercept.“ (2)

Im Jahr 2020 durchlief Brolocizumab in der Indikation der nAMD erstmalig die frühe Nutzenbewertung (Verfahrensnummer 2020-03-15-D-514). Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde dabei aufgrund der noch laufenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) TALON bis zum 01. November 2023 befristet (3). Das vorliegende Dossier wird aufgrund der Befristung durch den G-BA für die Neubewertung eingereicht.

Seit dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Brolocizumab in der Indikation nAMD im Jahr 2020 (Verfahrensnummer 2020-03-15-D-514) fand ein weiteres Nutzenbewertungsverfahren zu Faricimab in derselben Indikation statt (Verfahrensnummer 2022-10-15-D-886). In diesem Verfahren wurde vom G-BA ebenfalls Ranibizumab oder Aflibercept als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (4). Da die Zulassung von Faricimab erst im letzten Jahr erteilt wurde, ist die Erfahrung in der Routineversorgung sehr begrenzt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Faricimab im relevanten Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird.

Darüber hinaus wurden keine weiteren Wirkstoffe zur Behandlung der nAMD in Deutschland zugelassen oder der patientenrelevante Nutzen bereits zugelassener Arzneimittel oder nichtmedikamentöser Behandlungen in diesem Anwendungsgebiet durch den G-BA bewertet. Zudem ergeben sich aus der Literatur keine neuen Anhaltspunkte für eine abweichende Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Brolocizumab in der vorliegenden Indikation. Novartis folgt daher der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Vorgangsnummer 2015-B-051).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen

Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2015-B-051). Darüber hinaus wurden die Fachinformation zu Brolucizumab sowie die Tragenden Gründe zum G-BA-Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zu Faricimab (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-886) sowie zu Brolucizumab (Verfahrensnummer 2020-03-15-D-514) herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juli 2023. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-051. 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 3. September 2020. 2020 [Zuletzt aktualisiert 03.09.2020; Zugriff 08.09.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6834/2020-09-03_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-514_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 6. April 2023. 2023 [Zuletzt aktualisiert 06.04.2023; Zugriff 08.05.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9416/2023-04-06_AM-RL-XII_Faricimab_D-886_TrG.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition der Erkrankung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine altersbedingte degenerative Erkrankung der Makula, dem hochspezialisierten gefäßfreien Bereich der Netzhaut (Abbildung 3-1) (1). In ihrem Zentrum befindet sich die Stelle des schärfsten Sehens, die sogenannte Fovea (2). Die gesunde Makula ist aus mehreren Zellschichten aufgebaut und weist im Vergleich zur umliegenden Netzhaut eine hohe Dichte an Photorezeptoren auf (3). Durch normale Alterungsprozesse entstehen morphologische Veränderungen der Makula. Diese sind nicht zwangsweise pathologisch. Erst bestimmte Veränderungen kennzeichnen den Beginn einer pathologischen altersabhängigen Makuladegeneration (4, 5).

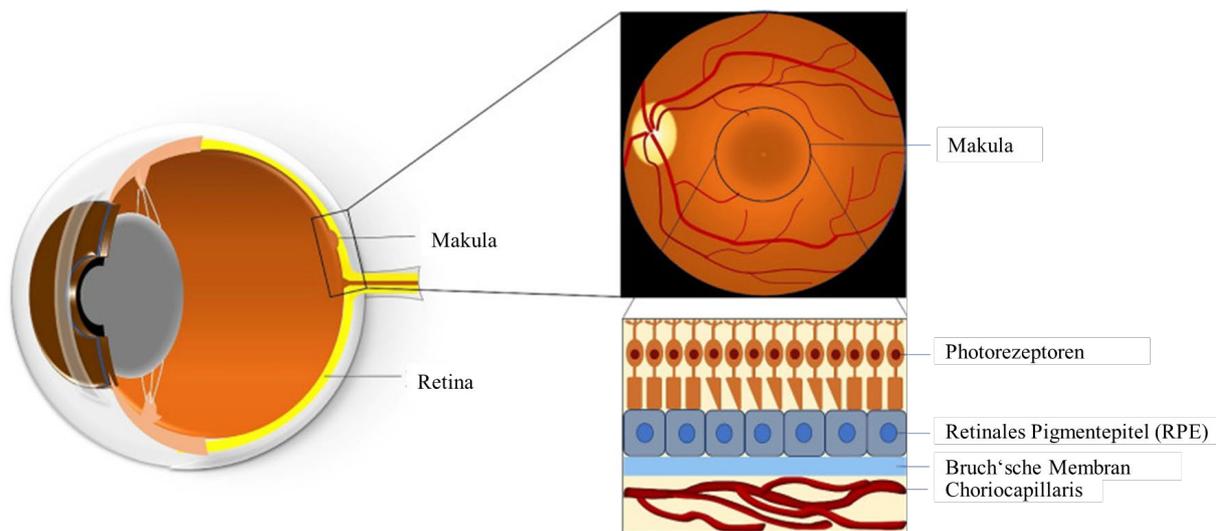


Abbildung 3-1: Anatomie des Augenhintergrunds und der Makula (entnommen aus Ruan et al. 2021 (6) und aus dem Englischen übersetzt)

Die Erkrankung manifestiert sich in einer trockenen (nicht-exsudativen) oder einer feuchten (exsudativen oder neovaskulären) Form. Beide Arten sind Teil eines Krankheitsspektrums, bei dem die nAMD typischerweise aus einer trockenen AMD hervorgeht (7).

Pathogenese der nAMD

Frühe und intermediäre Form der AMD

Die AMD ist eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung, die durch ein Zusammenspiel aus Alterungsprozessen, Umwelteinflüssen und genetischer Prädisposition entsteht (5). Charakteristisch treten bei der AMD pathologische Veränderungen an den Photorezeptoren, am retinalen Pigmentepithel (RPE), an der Bruch'schen Membran und an der Choriocapillaris auf (6). Die Bruch'sche Membran ist bei einer AMD stärker verdickt als es beim normalen Alterungsprozess der Fall ist. Die Verdickung entsteht durch die Ansammlung von kollagenem Material (4). Zusätzlich kommt es zur typischen Ablagerung von Stoffwechselprodukten und Lipiden in sogenannten Drusen zwischen dem RPE und der Bruch'schen Membran (4) (Abbildung 3-1). Harte Drusen sammeln sich als Teil des normalen Alterungsprozesses sowohl in der peripheren Region als auch in der Makularegion an und weisen keinen kausalen Zusammenhang mit der Entwicklung einer AMD auf. Weiche Drusen sind typischerweise größer als harte Drusen und treten nur in der Makularegion auf. Im Gegensatz zu harten Drusen erhöhen weiche Drusen das Risiko für die Entwicklung einer AMD erheblich und stellen das früheste klinische Anzeichen einer AMD dar (4, 6). Die Bildung von Drusen geht mit pathologischen Veränderungen im RPE einher, welche die Ablösung einzelner RPE-Zellen von ihrer Basalmembran und die Migration in die neurosensorische Netzhaut umfassen (7).

Oxidativer Stress ist ein weiterer Einflussfaktor, der eine große Rolle bei der Entwicklung der AMD spielt. Die Retina weist einen enorm hohen Sauerstoffverbrauch auf und ist dadurch reaktiven Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species*; ROS) ausgesetzt, welche oxidativen Stress verursachen (6). Weitere Risikofaktoren der AMD wie beispielsweise Rauchen oder fettreiche Ernährung können diesen Prozess verstärken (7). Wenn dauerhaft mehr ROS entstehen, als von den retinalen Zellen eliminiert werden können, kommt es zur Schädigung bis hin zum Absterben von RPE-Zellen (2, 6).

Bei der AMD wird zudem das Immunsystem, insbesondere das Komplementsystem, aktiviert. Es entsteht ein chronischer Entzündungsprozess mit Einwanderung von Immunzellen. Dies führt zu einer weiteren Schädigung der RPE-Zellen und der Photorezeptoren. Zusätzlich wird durch die Entzündungsprozesse der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (*vascular endothelial growth factor*; VEGF) ausgeschüttet, welcher das Risiko für die Entwicklung einer makulären Neovaskularisation (MNV) erhöht (6, 8).

Geographische Atrophie als Spätform der trockenen AMD

Es wird vermutet, dass das Zusammenspiel aller oben beschriebenen krankhaften Prozesse zu einer unzureichenden Versorgung der Makula führt und es letztendlich zum flächigen Absterben der RPE-Zellen, der Choriocapillaris und der Photorezeptoren kommt (7, 9). Dies wird als geographische Atrophie bezeichnet und stellt ein Spätstadium der trockenen AMD dar (Abbildung 3-1) (7).

Fortschreiten der trockenen AMD zur nAMD

Die nAMD unterscheidet sich von der trockenen AMD durch die Bildung neuer Blutgefäße im Bereich der Makula. Dieser Prozess wird auch als MNV bezeichnet (7). Unter anderem können

neu gebildete Blutgefäße die Bruch'sche-Membran durchbrechen, die eigentlich als Grenzschicht zwischen Aderhaut (Choroidea) und RPE fungiert, was zu pathologischen Veränderungen der Netzhautanatomie und -funktion und schließlich zur Bildung von Narbengewebe führt (5) (Abbildung 3-2).

Eine MNV entsteht, wenn unterversorgte Netzhautzellen den VEGF ausschütten (3). Dieser bewirkt zum einen die Neubildung von Blutgefäßen, erhöht aber auch deren Durchlässigkeit. So kommt es zu Leckagen von zunächst Plasma, später auch Blut und damit zur Bildung von Ödemen im Bereich der Makula (1, 3, 10). Es entsteht sowohl subretinal als auch intraretinal eine Flüssigkeitsakkumulation (subretinale Flüssigkeit, SRF, und intraretinale Flüssigkeit, IRF) (11, 12). Wird die Flüssigkeitsansammlung nicht behoben, führt dies zur Zerstörung der Netzhautanatomie mit Degeneration von Photorezeptoren und damit zu einer rapide fortschreitenden und irreversiblen Beeinträchtigung des Sehvermögens bis zur Erblindung (5, 9).

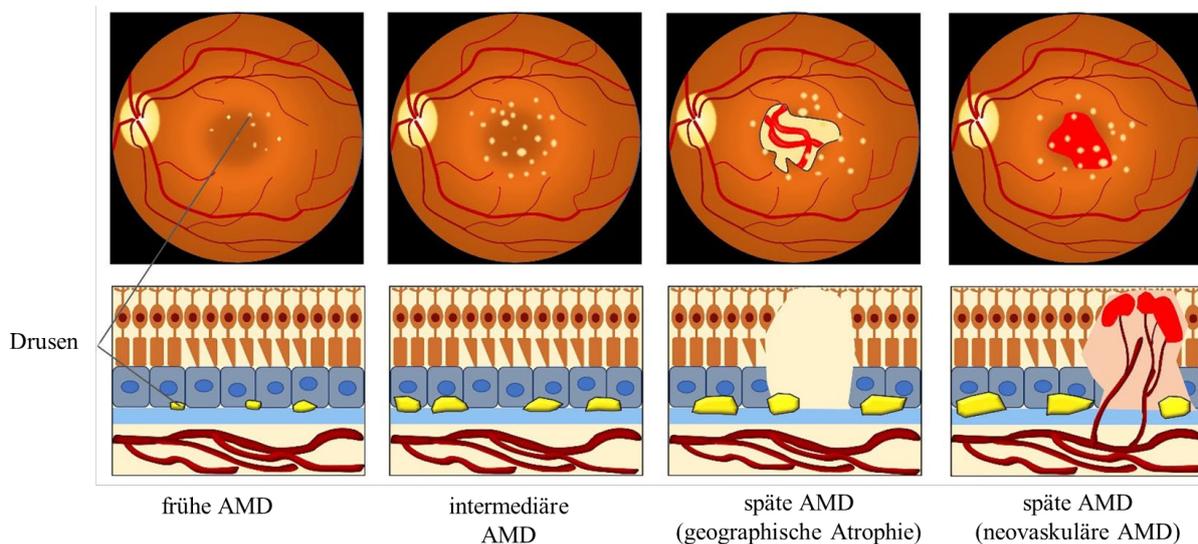


Abbildung 3-2: Anatomische Veränderungen der Makula bei der AMD (entnommen aus Ruan et al. 2021 (6) und aus dem Englischen übersetzt)

Klassifikation und Einteilung der nAMD

Klassifikation der AMD

Weltweit existieren verschiedene Klassifikationssysteme für die AMD (5), darunter zum Beispiel das international anerkannte Klassifikationssystem der *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) (13). Um die verschiedenen Klassifikationssysteme international zu harmonisieren, wurde im Jahr 2013 basierend auf der AREDS eine neue klinische Klassifikation der AMD durch ein Expertenkomitee (*Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee*) herausgegeben (14). Nach der Beckman-Klassifizierung wird die AMD mittels ophthalmoskopischer Aufnahmen in drei Stadien eingeteilt (frühe, intermediäre und späte AMD) (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Klinische Klassifizierung der AMD gemäß dem „Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee“ (14)

Einteilung der AMD	Definition ^a
Keine offensichtlichen altersbedingten Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> keine Drusen und keine Pigmentanomalien^b durch AMD
Normale altersbedingte Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> nur Drupelets (kleine Drusen $\leq 63 \mu\text{m}$) und keine Pigmentanomalien^b durch AMD
Frühe AMD	<ul style="list-style-type: none"> mittelgroße Drusen $> 63 \mu\text{m}$ und $\leq 125 \mu\text{m}$ und keine Pigmentanomalien^b durch AMD
Intermediäre AMD	<ul style="list-style-type: none"> große Drusen $> 125 \mu\text{m}$ und/oder Pigmentanomalien^b durch AMD
Späte AMD	<ul style="list-style-type: none"> neovaskuläre AMD und/oder Geographische Atrophie
<p>a: Es werden Läsionen innerhalb von zwei Papillendurchmessern um die Fovea an beiden Augen bewertet. b: Pigmentanomalien durch AMD = jegliche definitive Hyper- oder Hypopigmentierung, die mit mittleren oder großen Drusen, aber nicht mit anderen bekannten Netzhauterkrankungen assoziiert ist.</p>	

Klassifizierung der nAMD

In den letzten drei Jahrzehnten wurde die nAMD je nach Art der choroidalen Neovaskularisation (CNV) mittels Fluoreszenzangiographie (FA) in okkulte und klassische Läsionen unterteilt (15). Klassische Läsionen weisen ein in der Bildgebung klar abgrenzbares Gefäßnetz auf, das durch Bruch'sche Membran und RPE bricht und zu sowohl sub- als auch intraretinaler Flüssigkeitsansammlung führt. Sie gelten als die aggressivere Variante. Okkulte Läsionen hingegen zeigen ein diffuses, subretinales Leckagemuster und sind in der Regel weniger aggressiv (1, 16).

Durch technische Fortschritte in der Bildgebung, insbesondere durch die optische Kohärenztomographie im Spektralbereich (SD-OCT) oder die OCT-Angiographie, wurde die anatomische Klassifizierung der Neovaskularisation bei einer nAMD erneuert (15). Von der *Consensus on Neovascular AMD Nomenclature* (CONAN)-Gruppe wurde kürzlich eine Konsensusnomenklatur zur Klassifizierung von Subtypen der nAMD veröffentlicht (17). Diese dient dazu, die nAMD basierend auf multimodaler Bildgebung umfassender zu unterteilen und eine standardisierte Terminologie einzuführen. In der Konsensusnomenklatur wird unter anderem vorgeschlagen, den Begriff *choroidale Neovaskularisation* (CNV) durch den Begriff *makuläre Neovaskularisation* (MNV) zu ersetzen. Jahrzehntlang war CNV der bevorzugte Begriff, um den Ursprung neuer Gefäße aus der Aderhaut (Choroidae) bei der nAMD und anderen Netzhauterkrankungen zu bezeichnen (7). Bei der nAMD kann die Neovaskularisation jedoch auch in anderen Schichten wie der äußeren Netzhaut entstehen, weshalb der Begriff CNV nicht angemessen sei (17). Die CONAN-Gruppe unterteilt die MNV basierend auf dem Ursprung der Neovaskularisation in drei Subtypen und in eine Mischform (Tabelle 3-2). Die polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV) gehört zur Typ 1 MNV und tritt häufig bei Personen asiatischer Abstammung auf.

Tabelle 3-2: Konsensusnomenklatur für die nAMD gemäß (17)

Neue Einteilung	Definition	Entsprechender Begriff der alten Einteilung
Typ 1 MNV	Einwachsen von Gefäßen ausgehend von der Choriocapillaris in den Sub-RPE-Bereich. Führt zu verschiedenen Arten der Ablösung von RPE-Zellen.	okkulte CNV
Polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV)	Eine Variante der Typ 1 MNV, die häufig bei Personen asiatischer Abstammung auftritt. Bei einer Angiographie mit Indocyaningrün zeigen sich ein verzweigtes Gefäßnetz und aneurysmatische Erweiterungen am äußeren Rand der sich ausbreitenden Läsion. Die innere Struktur der aneurysmatischen Strukturen, die oft als Polypen bezeichnet werden, ist umstritten.	polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV)
Typ 2 MNV	Vom Choroid ausgehende Neovaskularisation, welche die Bruch'sche Membran und die RPE-Monoschicht durchdringt und dann im subretinalen Bereich proliferiert.	klassische CNV
Typ 3 MNV	Die Neovaskularisation geht aus der Netzhautzirkulation hervor, typischerweise dem tiefen Kapillarplexus, und wächst in Richtung der äußeren Netzhaut.	retinale angiomatöse Proliferationen (RAP)
Mischform von Typ 1 und Typ 2 MNV	Neovaskularisation sowohl im Sub-RPE-Bereich als auch im subretinalen Bereich.	minimale klassische CNV
CNV: Choroidale Neovaskularisation, MNV: Makuläre Neovaskularisation, RPE: Retinales Pigmentepithel		

Symptome und Verlauf

Erste Symptome einer AMD bleiben häufig unerkant, da in der Regel zunächst nur ein Auge erkrankt und das gesunde Auge die Beeinträchtigung der Sehleistung kompensiert. Außerdem wird eine Beeinträchtigung der Sehschärfe von den Betroffenen und ihrer Umwelt vielfach als normaler Alterungsprozess angesehen, weshalb der Früherkennung ein besonderer Wert beizumessen ist (18).

In späteren Stadien der AMD und mit vermehrter Bildung von Narbengewebe nimmt der Visusverlust zu und wird irreversibel. Weitere Symptome einer fortgeschrittenen Erkrankung sind geformte oder ungeformte Halluzinationen (Charles-Bonnet-Syndrom) (19). Ein permanenter Verlust der zentralen Sehschärfe äußert sich schließlich typischerweise als Zentralskotom (20). Mit Fortschreiten der Erkrankung sinkt die Lebensqualität der Patienten deutlich und Depressionen treten vermehrt auf (21, 22).

Bei der nAMD nimmt der Patient eine reduzierte Sehschärfe wahr, das heißt, feine Details können nicht mehr erkannt werden (7). Außerdem fällt die Anpassung bei Lichtwechsel von hell auf dunkel schwerer (23). Die Sicht ist für den nAMD-Patienten verschwommen und die Kontrastsensitivität verschlechtert sich. Letzteres verursacht beispielsweise Probleme beim Lesen, insbesondere bei sich verändernden Lichtverhältnissen (20, 24). Es kommt zu anfangs reversiblen Verzerrungen der Seh Wahrnehmung (Metamorphopsie), da die lichtsensiblen Schichten

der Netzhaut durch die austretende Flüssigkeit ungleichmäßig aufgewölbt werden. Metamorphosen tragen wesentlich zur visuellen Beeinträchtigung bei (20, 25).

Die trockene AMD sowie die nAMD können zu schweren Visusverlusten und zur Erblindung führen. Die trockene AMD ist weitaus häufiger und stellt die typische Frühform der AMD dar (1, 26). Die nAMD ist die seltenere, aber auch die aggressivere Spätform (1, 26). Weltweit werden 8,7 % aller Erblindungen der AMD zugeschrieben (27). Sie ist damit eine der häufigsten Ursachen einer dauerhaften Sehbehinderung und Erblindung bei Erwachsenen über 50 Jahre (28), wobei die nAMD für 80 bis 90 % der AMD-bedingten Erblindungsfälle verantwortlich ist (26). Bleibt eine diagnostizierte nAMD bei Patienten unbehandelt, nimmt der Anteil der Erblindungen innerhalb von drei Monaten von 19,7 % auf 50,3 % zu und auf 77,6 % innerhalb von drei Jahren (29).

Diagnose

Die frühe Diagnose und die kontinuierliche Überwachung des Therapieerfolgs sind immens wichtig, um eine schnelle therapeutische Intervention zu ermöglichen. Eine Verzögerung der Behandlung, egal ob initial oder wiederholt, kann zu irreversibler Verschlechterung des Sehvermögens bis zum kompletten Sehverlust führen (12). Neben der Behandlung soll außerdem die bestkorrigierte Sehschärfe mit Sehhilfe bestimmt werden. Im Folgenden werden die diagnostischen Verfahren, die bei einer AMD von Bedeutung sind, genauer beschrieben.

Funduskopie

Bei der Funduskopie werden mit einer Funduskamera Fotografien des Zustands der inneren Augenoberfläche einschließlich der Netzhaut aufgenommen (5). Erste Untersuchungen per Funduskopie können Hinweise auf pathophysiologische Veränderungen der Retina geben, wie sie für eine AMD typisch sind. Klare Anzeichen für einen nAMD-Verdacht sind (7):

- Vorhandensein von Drusen,
- Anomalien und Atrophie des RPE,
- Fibrose,
- Ansammlung von Flüssigkeit und harten Exsudaten.

Die Untersuchung per Funduskopie allein reicht nicht aus, um eine eindeutige Diagnose einer nAMD zu stellen. Als Goldstandard gilt die Fluoreszenz-Angiographie, da nur mit ihr die MNV differenziert festgestellt werden kann (7, 9).

Fluoreszenz-Angiographie (FA)

Bei der FA handelt es sich um eine invasive Untersuchung, die bis heute eine bedeutende Rolle in der Diagnose der nAMD spielt. Sie ermöglicht die Visualisierung dynamischer Prozesse wie beispielsweise die Flüssigkeitsexsudation, da der Farbstoff Fluorescein aus den fragilen neugebildeten Gefäßen austritt (12). Damit lässt sich erkennen, ob es sich um eine aktive Einblutung handelt. Nicht zuletzt ist die FA auch die Grundlage der klinischen Klassifikation, da sie die Darstellung von Grad und Lage der MNV erlaubt (7).

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT ist ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren, das anatomische Veränderungen in Verbindung mit der nAMD im Querschnitt abbildet und messbar macht. Eine Darstellung der Retina im Querschnitt ist mit keiner anderen Bildgebungstechnik möglich. Subretinale Flüssigkeit und RPE-Ablösung können einerseits sichtbar gemacht werden, andererseits sind auch verschiedene Parameter direkt messbar, so etwa die retinale Dicke und das Ausmaß der subretinalen, intraretinalen oder Sub-RPE-Flüssigkeit (7, 30). Die OCT ist insbesondere für die Überwachung des Therapieansprechens und zur Planung der weiteren Behandlung (Re-Injektionen) ein äußerst wichtiges Verfahren. Zur erstmaligen Diagnose einer nAMD ist die OCT jedoch nicht ausreichend (31).

Die SD-OCT wird gegenüber älteren Verfahren bevorzugt, da sie die Betrachtung der anatomischen Veränderungen in noch höherem Detailgrad erlaubt und somit eine noch bessere Beurteilung der Krankheitsaktivität zulässt (12). Zusätzlich besteht mit der Neuentwicklung der OCT-Angiographie die Möglichkeit zur nicht-invasiven Darstellung der retinalen Gefäße. Es ist keine Gabe von Fluoreszenzfarbstoff nötig, die Blutgefäße werden stattdessen durch eine Analyse des Blutflusses sichtbar gemacht (31).

Diagnostik im deutschen Versorgungskontext

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), die Retinologische Gesellschaft (RG) und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) schreiben in ihrer Stellungnahme zur Anti-VEGF-Therapie bei der nAMD, dass für die Diagnose eine detaillierte funktionelle und morphologische Untersuchung erfolgen sollte (31). Konkret werden die folgenden diagnostischen Maßnahmen genannt:

- Bestimmung des bestkorrigierten Visus,
- Funduskopie,
- Fluoreszenzangiografische Charakterisierung der nAMD zumindest für die erstmalige Indikationsstellung einer Anti-VEGF-Therapie sowie
- OCT-Untersuchung als Basis für die Verlaufsbeobachtung.

Zielpopulation

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nut-

zens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Behandlung der nAMD

Für den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere die gemeinsame Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der nAMD relevant (31). Daneben spielt auch noch die europäische Leitlinie der European Society of Retina Specialists (EURETINA) eine Rolle (12). Zur Behandlung sind laut der Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften die zugelassenen Wirkstoffe Brolucizumab, Ranibizumab, Aflibercept und Faricimab in ihrer Effektivität gleichwertig und gleichermaßen als Mittel der ersten Wahl anzusehen (31). Zudem wurde im Jahr 2021 das erste Ranibizumab-Biosimilar zugelassen (32). Die erste Listung eines Ranibizumab-Biosimilars in der Lauer-Liste für den deutschen Markt erfolgte jedoch erst zum 15.11.2022 (33). In der Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA wird außerdem auf die noch fehlenden Langzeitdaten zur Sicherheit der Ranibizumab-Biosimilars hingewiesen (31). Die Leitlinie der EURETINA wurde seit dem Jahr 2014 nicht mehr aktualisiert. Da Brolucizumab, Faricimab und die Ranibizumab-Biosimilars erst seit dem Jahr 2020 zugelassen wurden, sind sie in den Empfehlungen der EURETINA noch nicht als Therapieoptionen implementiert (12).

Die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erfolgt durch wiederholte intravitreale Injektionen. Die Behandlung wird bei Aflibercept, Brolucizumab und Ranibizumab jeweils mit drei monatlichen intravitrealen Injektionen initiiert (34-36). Bei Brolucizumab ist zudem eine alternative Behandlungseinleitung mit zwei Dosen alle sechs Wochen möglich (35). Bei Faricimab wird die Behandlung durch vier monatliche Dosen initiiert (37). Die weitere Behandlung erfolgt dann je nach genauem Wortlaut des Anwendungsgebiets und der patientenindividuellen Krankheitsaktivität in flexiblen Schemata oder in einem fixen Schema mit wiederholten Injektionen in festen Zeitabständen. Die flexiblen Schemata wurden in Studien und der klinischen Praxis mit dem Ziel untersucht, die Injektionshäufigkeit bedarfsgerecht anzupassen. Bei ihnen wird generell zwischen zwei Arten unterschieden (31).

- Pro re nata (PRN): nach Behandlungsinittierung mit drei Injektionen im Abstand von einem Monat erfolgen monatliche Kontrollen. Eine erneute Injektion erfolgt nur bei funktionellem Befund (Verlust an Sehschärfe) oder morphologischem Befund (OCT) (38).
- Treat-and-Extend (T&E): nach Behandlungsinittierung erfolgen regelmäßige Kontrollen mit zeitgleicher Injektion. Je nach Befund können die Behandlungsabstände dann verlängert (in der Regel um zwei bis vier Wochen), bei Bedarf auch wieder auf einen Mindestabstand verkürzt werden (35, 39). Dieser Mindestabstand sollte bei Brolucizumab mindestens acht Wochen und bei den anderen Anti-VEGF-Therapien mindestens vier Wochen betragen (31).

Ein Wechsel zwischen den VEGF-Inhibitoren kann laut Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA bei unzureichender Wirkung oder bei einer morphologischen Verschlechterung trotz

regelmäßiger Therapie in Frage kommen (31). Zudem kann auf bereits verwendete Produkte zurückgewechselt werden (31).

Therapeutischer Bedarf

Die nAMD ist eine der Hauptursachen für irreversiblen Visusverlust bei über 50-Jährigen weltweit, und mit fortschreitendem Alter steigt das Risiko einer nAMD stark an (28, 40). Aufgrund der alternden Bevölkerung in Deutschland ist davon auszugehen, dass die nAMD auch in Zukunft nicht an Bedeutung verlieren wird. Um die Sehkraft zu erhalten, ist eine schnelle, umfassende und langanhaltende Flüssigkeitsreduktion im Auge nötig. Für den Therapieerfolg bei einer Behandlung mit den zu diesem Zweck zur Verfügung stehenden VEGF-Inhibitoren sind eine frühe Therapieinitiierung, häufige intravitreale Injektionen und häufige Kontrollen essenziell (31).

In der Praxis kann dies nicht immer umgesetzt werden. Die häufigen Injektionen und Kontrollen verursachen für den Patienten und dessen Angehörige eine große zeitliche und logistische Belastung, weswegen Kontroll- und Behandlungstermine oft nicht eingehalten oder verspätet wahrgenommen werden (41). Einer retrospektiven Studie aus Deutschland zufolge waren nach einem Jahr bereits 32 % der Patienten nicht mehr therapieadhärent. Von diesen erschienen nur 69,9 % zu einem weiteren, aber verspäteten Termin. Die Behandlungslücken betragen bei diesen Patienten im Mittel 144,4 Tage (42). Zudem stellen der große Aufwand an Kontrollen und die hohe Anzahl an Injektionen mit den herkömmlichen pharmakologischen Therapeutika eine signifikante Belastung der Praxisabläufe, Patientenlogistik sowie des Gesundheitssystems dar (43, 44).

Die Unterbehandlung durch mangelnde Adhärenz und überlastete Praxisabläufe ist in der klinischen Praxis der nAMD-Therapie ein hoher Risikofaktor für einen unzureichenden Therapieerfolg und damit letztlich für einen Visusverlust. Die Zunahme der Erkrankungsschwere verschärft das Risiko der Unterbehandlung, die irreversible Schäden nach sich ziehen kann (45). Arzt und Patient benötigen daher eine effiziente Therapie, die schnell und langanhaltend die Flüssigkeit im Auge und die Anzahl der benötigten Injektionen reduziert.

Deckung des Bedarfs durch Brolucizumab

Brolucizumab ist speziell für den bestehenden therapeutischen Bedarf entwickelt worden. Es handelt sich um das einzelkettige Fragment eines monoklonalen Antikörpers gegen VEGF, das aus einem reinen Bindungskörper besteht und rasch in die Retina eindringt und therapeutische Konzentrationen erreicht. Aufgrund seiner kompakten Molekülstruktur ermöglicht Brolucizumab eine hohe Wirkstoffkonzentration (46).

In den Zulassungsstudien erreichte Brolucizumab unter anderem eine vergleichbare Verbesserung der Sehschärfe wie Aflibercept und zeigte eine überzeugende Flüssigkeitsreduktion (47). Brolucizumab wurde in einer weiteren RCT der Phase IIIb mit Aflibercept verglichen. In dieser Studie konnten mehr Patienten im Brolucizumab-Arm in längeren Injektionsintervallen und ohne Auftreten von Krankheitsaktivität behandelt werden, als es bei Patienten im Aflibercept-Arm der Fall war (48). Diese klinischen Daten zeigen, dass Brolucizumab bei der nAMD eine

bessere Krankheitskontrolle und eine geringere Behandlungslast ermöglichen kann, bei einem insgesamt günstigen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Epidemiologie der nAMD wird in Deutschland nicht flächendeckend erhoben (z. B. keine deutschlandweiten Registerdaten). Zudem liefern epidemiologische Studien zur AMD oftmals nur Informationen zur Häufigkeit der Früh- und der Spätform, wobei bei Letzterer oft nicht nach geographischer Atrophie und nAMD unterschieden wird.

Angaben zur Prävalenz der AMD

In Modul 3 des Dossiers für das erste Nutzenbewertungsverfahren zu Brolucizumab in der nAMD im Jahr 2020 wurden Literaturangaben zur Prävalenz der AMD bereits ausführlich berichtet (49). Für das aktuelle Dossier werden diese Literaturangaben erneut zusammengefasst in Tabelle 3-3 dargestellt und mit neueren Quellen ergänzt. Es werden nur Literaturangaben berichtet, wenn bei den Erhebungen Personen aus europäischen Ländern eingeschlossen wurden.

Tabelle 3-3: Literaturangaben zur Prävalenz der AMD

Quelle	Land/ Region	Größe der Bezugspo- pulation	Alters- gruppe [Jahre]	Frühe AMD [%]	Späte AMD [%]	nAMD [%]
Quellen aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren						
Deutsche Quellen						
Korb 2014 (GHS) (50)	Deutschland	4.340	35 – 74	11,9*	0,2*	0,1*, ^a
Brandl 2016 (51) (KORA)	Deutschland	2.546	25 – 74	11,35 [#]	0,23 [#]	k. A.
Lüdtke 2019 (52) (SHIP)	Deutschland	1.854	29 – 79	28,68	0,43	0,27*, ^b
Europäische Quellen						
Colijn 2017 (53) (E3)	Europa	42.080	≥ 40	2,3 – 16,8	0,2 – 5,6	k. A.

Quelle	Land/ Region	Größe der Bezugspopulation	Altersgruppe [Jahre]	Frühe AMD [%]	Späte AMD [%]	nAMD [%]
Klein 2014 (54) (Rotterdam Studie)	Niederlande	6.251	55 – 98	17,4 [#]	1,6 [#]	1,0 ^{#,c}
Jonasson 2011 (55) (AGES)	Island	5.272	≥ 66	21,3	5,3	3,3
Augood 2006 (56) (EUREYE)	Europa	4.753	≥ 65	15,4	3,3	2,3
Akuffo 2015 (57) (TILDA)	Irland	4.751	≥ 50	6,6*	0,6*	0,3 ^{*,d}
Wilde 2017 (58) (BEAP)	UK	3.475	≥ 65	15,6	4,3	1,84
Erke 2014 (59) (TES)	Norwegen	2.631	65 – 87	k. A.	3,5	k. A.
Neue Quellen						
Europäische Quellen						
Creuzot-Garcher 2022 (60) (LANDSCAPE)	Frankreich	Ca. 26 Mio.	≥ 55	k. A.	k. A.	1,062 [#]
Hogg 2022 (61) (NICOLA)	Nordirland	3.386	36 – 99	13,7	< 55 J.: 0 [#] ≥ 55 J.: 1,6 [#]	0,3
Farinha 2020 (62) (Coimbra Studie)	Portugal	1.616	60 – 92	CFP: 13,36* MI: 13,84*	CFP: 1,23* MI: 1,81*	CFP: 0,56 MI: 0,87
<p>k. A.: keine Angabe in der Quelle, UK: United Kingdom (Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland), CFP: Farbfundusfotografie (Colour Fundus Photography), MI: multimodales Imaging, GHS: Gutenberg-Gesundheitsstudie (Gutenberg Health Study), KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg, SHIP: Study of Health in Pomerania, AGES: Age, Gene/Environment Susceptibility Reykjavik Study, EUREYE: European Eye Study, TILDA: The Irish Longitudinal Study on Ageing, BEAP: Bridlington eye assessment project, TES: Tromsø Eye Study, NICOLA: Northern Ireland Cohort of the Longitudinal Study of Aging</p> <p>a: Anteil nAMD an später AMD = 50 % b: Anteil nAMD an später AMD = 63 % c: Anteil nAMD an später AMD = 63 % d: Anteil nAMD an später AMD = 50 %</p> <p>*: Laut Quellenangaben altersstandardisierte Prävalenz #: Laut Quellenangaben alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz</p>						

Aufgrund der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden im vorherigen Dossier zu Brolucizumab in der Indikation nAMD die drei deutschen Quellen (GHS, KORA, SHIP) sowie aufgrund der breiteren Altersstruktur die TILDA- und die Rotterdam-Studie in die

Herleitung der Zielpopulation eingeschlossen (49). Im vorherigen Dossier wurde bei der Herleitung der nAMD-Prävalenz in Deutschland im ersten Schritt eine Spanne für die Prävalenz der späten AMD gebildet (0,2 – 1,6 %). Im zweiten Schritt wurde anhand der beiden deutschen Studien GHS und SHIP der Anteil der Patienten mit nAMD an den Patienten mit später AMD bestimmt (im Mittel 57 %). Im vorherigen Dossier wurden beim zweiten Schritt die TILDA- und die Rotterdam-Studie nicht berücksichtigt. Wenn neben der SHIP und der GHS zusätzlich die TILDA- und die Rotterdam-Studie bei der Berechnung des Anteils der nAMD an der späten AMD berücksichtigt werden, ändert sich der gerundete Anteil von 57 % jedoch nicht. Durch Anwendung der Anteile aus dem ersten (0,2 – 1,6 %) und zweiten Schritt (57 %) auf die deutsche Bevölkerung wurde im vorherigen Dossier eine Spanne für die absolute Prävalenz der nAMD in Deutschland berechnet.

Bei der erneuten Recherche für das vorliegende aktuelle Dossier wurden keine neuen Quellen mit Angaben zur Prävalenz der nAMD in Deutschland identifiziert. Es wurden jedoch drei neue europäische Studien mit Angaben zur AMD-Prävalenz gefunden, welche im Folgenden näher beschrieben werden (60-62).

In der LANDSCAPE-Studie wurde eine Analyse von französischen Krankenkassendaten durchgeführt und eine Prävalenz der nAMD von 1,062 % bei Personen im Alter von mindestens 50 Jahren festgestellt (60). Die Prävalenz der späten oder frühen AMD wurde in dieser Studie nicht erhoben.

Die NICOLA-Studie war eine longitudinale, bevölkerungsbasierte Kohortenstudie, welche in Nordirland durchgeführt wurde (61). Bei Personen im Alter von mindestens 55 Jahren wurde für die frühe AMD eine alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz von 13,7 % und für die späte AMD von 1,6 % festgestellt. Zudem wurden nicht standardisierte Prävalenzen der beiden Unterformen der späten AMD berichtet. Sowohl für die geographische Atrophie als auch für eine CNV wurde gemäß multimodaler Bildgebung eine Prävalenz von 0,3 % berichtet.

In der prospektiven, bevölkerungsbezogenen Coimbra-Studie wurde die AMD-Prävalenz in der portugiesischen Stadt Mira erhoben (62). Die Feststellung einer AMD wurde in dieser Studie über zwei verschiedene Methoden vergleichend erhoben: mit einer alleinigen Farbfundusfotografie (*color fundus photography*; CFP) und mit multimodaler Bildgebung (*multimodal imaging*; MI) bestehend aus OCT, Infrarot-Untersuchung und Fundusautofluoreszenz. Für die frühe AMD wurde mit der CFP eine altersstandardisierte Prävalenz in Höhe von 13,36 % und mit MI in Höhe von 13,84 % identifiziert. Für die späte AMD betrug die altersstandardisierte Prävalenz 1,23 % (CFP) bzw. 1,81 % (MI).

Da keine neuen Quellen für die Prävalenz der nAMD in Deutschland identifiziert werden konnten, wird keine erneute Berechnung der Anzahl an Patienten mit nAMD in der Zielpopulation durchgeführt. Stattdessen wird die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation der GKV aus dem Beschluss zu Brolicizumab für die Indikation nAMD vom 03. September 2020 herangezogen. In diesem Beschluss wurden die folgenden Angaben aus dem Dossier von Novartis zugrunde gelegt (63, 64):

„Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration

Ca. 85.200 – 681.400 Patienten“ (63)

Im neuesten Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab in derselben Indikation (Verfahrensnummer 2022-10-15-D-886) wurden im Beschluss des G-BA vom 04. April 2023 die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Brolucizumab bestätigt und erneut zugrunde gelegt (65, 66).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der nAMD-Prävalenz

Im vorherigen Dossier zu Brolucizumab in der nAMD wurde bereits berichtet, dass in der überwiegenden Mehrheit der Literaturdaten kein geschlechtsspezifischer Effekt bei der Prävalenz der nAMD festgestellt werden konnte (49). Dies kann durch die neu identifizierte Publikation von Hogg et al. (NICOLA-Studie) bestätigt werden (61). Auch in der Publikation von Farinha et al. (Coimbra-Studie) wird kein geschlechtsspezifischer Unterschied bei der nAMD-Prävalenz erwähnt (62). In der LANDSCAPE-Studie wurde festgestellt, dass zwei Drittel der inzidenten nAMD-Patienten weiblich waren. Auf die geschlechtsspezifische Prävalenz wurde nicht explizit eingegangen. Aufgrund der Ergebnisse der Inzidenz lässt sich jedoch vermuten, dass der weibliche Anteil an den prävalenten nAMD-Patienten in der LANDSCAPE-Studie ebenfalls höher ist als der männliche Anteil.

Das Vorliegen einer AMD ist stark altersabhängig. Dies wurde auch schon im vorherigen Dossier zu Brolucizumab in der nAMD berichtet (49). In der Coimbra-Studie wurde die altersspezifische Prävalenz der AMD für die verschiedenen Stadien gemäß Beckmann-Klassifizierung berichtet (siehe Tabelle 3-4). Es ist ersichtlich, dass die späte AMD, zu welcher auch die nAMD zählt, bei Patienten im Alter von unter 50 Jahren nicht vorkommt. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz einer späten AMD stark an. Bei den 85-Jährigen ist sogar schon jede zehnte Person von einer späten AMD betroffen.

Tabelle 3-4: Prävalenz der AMD nach Alter und Stadieneinteilung gemäß Beckmann-Klassifizierung (aus (61))

Alter in Jahren	Anteil Patienten mit früher AMD [%]	Anteil Patienten mit intermediärer AMD [%]	Anteil Patienten mit später AMD [%]
< 55	9,6	4,0	0,0
≥ 55	13,7	8,3	1,6
55 – 64	12,1	4,8	0,1
65 – 74	15,2	8,7	1,0
75 – 84	17,3	13,0	2,8
≥ 85	7,1	16,9	10,9

AMD: altersabhängige Makuladegeneration

Angaben zur Inzidenz der AMD

In Deutschland wurden bisher keine Inzidenzen für die nAMD erhoben. Näherungsweise werden die Inzidenzen für Deutschland auf Basis der Schätzungen der französischen LANDSCAPE-Studie angegeben (60). Die zugrunde liegenden Berechnungen für Tabelle 3-5 können der Excel-Kalkulation zu den Patientenzahlen entnommen werden (67).

Tabelle 3-5: Inzidenz der nAMD in Deutschland

Alterssegment [Jahre]	Deutsche Bevölkerung (Stand: 31.12.2022)	Relative Inzidenz der nAMD gemäß LANDSCAPE-Studie [%]	Absolute Inzidenz der nAMD in Deutschland
≥ 50	37.668.559	0,149	56.126
50 – 54	5.947.195	0,001	59
55 – 59	6.859.133	0,003	206
60 – 64	6.202.205	0,006	372
65 – 69	5.079.606	0,079	4.013
70 – 74	4.321.028	0,160	6.914
75 – 79	3.146.440	0,270	8.495
80 – 84	3.380.166	0,534	18.050
≥ 85	2.732.786	0,672	18.364

nAMD: neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
 Quellen: statistisches Bundesamt (68), LANDSCAPE-Studie (60), Excel-Kalkulation zu den Patientenzahlen (67)

Wendet man den Anteil von 0,149 % an inzidenten nAMD-Patienten im Alter von 50 Jahren oder älter aus der LANDSCAPE-Studie auf die deutsche Bevölkerung im Alter von 50 Jahren oder älter an, so ergibt sich eine absolute Inzidenz von 56.126 Patienten in Deutschland. Es ist ersichtlich, dass die Inzidenz der nAMD, genauso wie die Prävalenz, stark altersabhängig ist. Während die Inzidenz in der Altersgruppe der 50 – 54-Jährigen mit 0,001 % vernachlässigbar klein ist, steigt sie in den höheren Altersgruppen stark an, bis sie bei den über 85-Jährigen einen Wert von 0,672 % erreicht.

In der LANDSCAPE-Studie waren zwei Drittel der inzidenten Patienten mit nAMD weiblich (60). Die Autoren der Studie berichten jedoch, dass dies der Geschlechterverteilung in der Allgemeinbevölkerung Frankreichs im Alter von über 80 Jahren entspricht (60). Dass mehr Frauen als Männer erstmalig von einer nAMD betroffen sind, könnte demnach auf die höhere Lebenserwartung von Frauen zurückzuführen sein.

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.

Die Abschätzung zur Änderung der Prävalenz in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre wird analog zum ersten Dossier zu Brolocizumab in der nAMD vorgenommen (49). Dort wurden zwei Quellen identifiziert, welche beide einen Anstieg der nAMD-Prävalenz prognostizieren (53, 69). Eine dänische Schätzung geht von einem Anstieg der absoluten Prävalenz der nAMD in Dänemark von 33.000 im Jahr 2020 auf 48.000 im Jahr 2030 aus. Dies entspricht einem Anstieg um etwa 45 % innerhalb von 10 Jahren (69). Colijn et al. projizieren auf Basis der europäischen Erhebungsdaten ein Anwachsen der Prävalenz der späten AMD um etwa 44 % innerhalb von 27 Jahren von 2,7 Millionen im Jahr 2013 auf 3,9 Millionen im Jahr 2040. Die absolute Prävalenz der frühen AMD bleibt gemäß den Autoren weitgehend gleich (15 vs. 14,9 Millionen) (53).

Bei einer, entsprechend der dänischen Schätzung, angenommenen gleichförmigen Zunahme um 45 % über zehn Jahre, würde sich die Anzahl der nAMD-Patienten pro Jahr um 3,8 % erhöhen. Gemäß der Schätzung von Colijn et al. 2017 würde der jährliche Anstieg etwa 1,4 % betragen. Das Anwachsen dürfte größtenteils auf die steigende Lebenserwartung zurückzuführen sein.

Schätzungen zur zukünftigen Entwicklung der nAMD-Inzidenz waren der Literatur nicht zu entnehmen. Laut der Publikation von Creuzot-Garcher et al. 2022 ist die Inzidenz der nAMD in Frankreich im Analysezeitraum der Jahre 2008 – 2018 annähernd konstant geblieben (60). Dies könnte ein guter Hinweis dafür sein, dass die Inzidenz in Zukunft auf einem stabilen Niveau bleiben wird.

Für eine Prognose zur zukünftigen Entwicklung der nAMD-Prävalenz in der GKV in Deutschland wurden die Patientenzahlen aus dem aktuellen Beschluss zu Faricimab in der nAMD aus dem Jahr 2023 zugrunde gelegt (65, 66). Unter Anwendung der beiden jährlichen Wachstumsraten von 1,4 % und 3,8 % wurden die Patientenzahlen auf die fünf darauffolgenden Jahre bis zum Jahr 2028 hochgerechnet (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz der nAMD in der GKV in Deutschland ab 2020

Jahr	Anzahl der nAMD-Patienten (Anstieg 1,4 % pro Jahr)	Anzahl der nAMD-Patienten (Anstieg 3,8 % pro Jahr)
2023	85.200 – 681.400	85.200 – 681.400
2024	86.393 – 690.940	88.438 – 707.293
2025	87.602 – 700.613	91.798 – 734.170
2026	88.829 – 710.421	95.287 – 762.069
2027	90.072 – 720.367	98.907 – 791.027
2028	91.333 – 730.452	102.666 – 821.086
Quelle: Excel-Kalkulation zu den Patientenzahlen (67)		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Un- sicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Unsi- cherheit)
Brolucizumab	435.153 [96.726 – 773.581]	383.300 [85.200 – 681.400]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde die Spanne aus dem aktuellen G-BA-Beschluss zu Faricimab in derselben Indikation herangezogen (85.200 – 681.400 Patienten) (65, 66). Anhand der Spanne wurde der Mittelwert von 383.300 Patienten in der GKV berechnet.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der deutschen Gesamtbevölkerung ergibt sich unter Anwendung des GKV-Anteils in der Bevölkerung unter der Annahme, dass es keine strukturellen Unterschiede zwischen den Mitgliedern der GKV und der privaten Krankenversicherung (PKV) mit Relevanz für die Prävalenz gibt. Der GKV-Anteil ermittelt sich aus der Zahl der GKV-Versicherten im Jahr 2023 (74.306.553; aktuellste verfügbare Angabe (70)) und der Gesamtbevölkerung mit Stand 31. Dezember 2022 (84.358.845; aktuellste verfügbare Angabe (68)) und liegt somit bei 88,1 % (67). Die Berechnungen mit ungerundeten Werten können in der Excel-Kalkulation zu den Patientenzahlen nachvollzogen werden (67).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Brolucizumab	Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)	Nicht belegt	383.300 [85.200 – 681.400]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da keine relevanten Daten zur Nutzenbewertung vorliegen (siehe Modul 4), ist der Zusatznutzen von Brolucizumab im Anwendungsgebiet der nAMD nicht belegt. Die Herleitung der Patientenzahlen wurde bereits in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Für den Abschnitt 3.2 wurden Literaturrecherchen zum Erkrankungsbild der AMD, zum therapeutischen Bedarf sowie zur Prävalenz und Inzidenz der AMD in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE sowie in der firmeneigenen Datenbank durchgeführt. Zudem wurde auf den jeweiligen G-BA-Beschluss und das jeweilige Dossier aus den Nutzenbewertungsverfahren zu Brolicizumab (Verfahrensnummer 2020-03-15-D-514) und Faricimab (Verfahrensnummer 2022-10-15-D-886) in der nAMD zurückgegriffen.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Yonekawa Y, Kim IK. Clinical characteristics and current treatment of age-related macular degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(1):a017178.
2. Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis.* 2022;9(1):62-79.
3. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron.* 2012;75(1):26-39.
4. Chee R-i, Mahrous A, Koenig L, Mandel LS, Yazdanie F, Chan C-C, et al. Histopathology of Age-Related Macular Degeneration and Implications for Pathogenesis and Therapy. In: Chew EY, Swaroop A, editors. *Age-related Macular Degeneration: From Clinic to Genes and Back to Patient Management.* Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 67-88.
5. Keenan TDL, Cukras CA, Chew EY. Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology and Clinical Aspects. In: Chew EY, Swaroop A, editors. *Age-related Macular Degeneration: From Clinic to Genes and Back to Patient Management.* Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 1-31.
6. Ruan Y, Jiang S, Gericke A. Age-Related Macular Degeneration: Role of Oxidative Stress and Blood Vessels. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3).
7. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):31.
8. Park YG, Park YS, Kim I-B. Complement System and Potential Therapeutics in Age-Related Macular Degeneration. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(13).
9. Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(29-30):513-20.
10. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Brill JV, Greene LS, Heggen CL. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(2-a Suppl):S3-s15.
11. Rashno A, Nazari B, Koozekanani DD, Drayna PM, Sadri S, Rabbani H, et al. Fully-automated segmentation of fluid regions in exudative age-related macular degeneration subjects: Kernel graph cut in neutrosophic domain. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186949.
12. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1144-67.
13. Age- Related Eye Disease Study Research Group (AREDS Research Group). The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(5):668-81.
14. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(4):844-51.
15. Freund KB, Staurenghi G, Jung JJ, Zweifel SA, Cozzi M, Hill L, et al. Macular neovascularization lesion type and vision outcomes in neovascular age-related macular degeneration: post hoc analysis of HARBOR. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2022;260(8):2437-47.
16. van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol.* 2014;232(2):151-64.
17. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data:

- Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616-36.
18. Bressler NM. Early detection and treatment of neovascular age-related macular degeneration. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2002;15(2):142.
 19. Carpenter K, Jolly JK, Bridge H. The elephant in the room: understanding the pathogenesis of Charles Bonnet syndrome. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2019;39(6):414-21.
 20. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728-38.
 21. Cruess A, Zlateva G, Xu X, Rochon S. Burden of illness of neovascular age-related macular degeneration in Canada. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(6):836-43.
 22. Sahel JA, Bandello F, Augustin A, Maurel F, Negrini C, Berdeaux GH. Health-related quality of life and utility in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(7):945-51.
 23. Nigalye AK, Hess K, Pundlik SJ, Jeffrey BG, Cukras CA, Husain D. Dark Adaptation and Its Role in Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med*. 2022;11(5).
 24. McClure ME, Hart PM, Jackson AJ, Stevenson MR, Chakravarthy U. Macular degeneration: do conventional measurements of impaired visual function equate with visual disability? *Br J Ophthalmol*. 2000;84(3):244-50.
 25. de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1474-85.
 26. Tsilimbaris MK, Lopez-Galvez MI, Gallego-Pinazo R, Margaron P, Lambrou GN. Epidemiological and Clinical Baseline Characteristics as Predictive Biomarkers of Response to Anti-VEGF Treatment in Patients with Neovascular AMD. *J Ophthalmol*. 2016;2016:4367631.
 27. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-16.
 28. Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS, Flaxman SR, Taylor HRB, Jonas JB, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health*. 2021;9(2):e144-e60.
 29. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116-26.
 30. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2019;127(1):P1-P65.
 31. Pauleikhoff D, Bertram B, Feltgen N, Holz FG, Stahl A, Wachtlin J, et al. Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Die Ophthalmologie*. 2023;120(2):169-77.
 32. Samsung Bioepis NL B. V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Byooviz™ 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar 2023. 2023.
 33. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe® Online 4.0 (Stand: 15.08.2023). 2023 [Zugriff 15.08.2023].
Abrufbar unter:
<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
 34. Bayer AG. Fachinformation Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Dezember 2022. 2022.
 35. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juli 2023. 2023.

36. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Februar 2023. 2023.
37. Roche Registration GmbH. Fachinformation Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juni 2023. 2023.
38. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(4):566-83.
39. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Mones J, et al. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology.* 2018;125(1):57-65.
40. Wang Y, Zhong Y, Zhang L, Wu Q, Tham Y, Rim TH, et al. Global Incidence, Progression, and Risk Factors of Age-Related Macular Degeneration and Projection of Disease Statistics in 30 Years: A Modeling Study. *Gerontology.* 2022;68(7):721-35.
41. Okada M, Mitchell P, Finger RP, Eldem B, Talks SJ, Hirst C, et al. Nonadherence or Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed-Methods Systematic Review. *Ophthalmology.* 2021;128(2):234-47.
42. Ehlken C, Helms M, Bohringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:13-20.
43. Mantel I. Optimizing the Anti-VEGF Treatment Strategy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: From Clinical Trials to Real-Life Requirements. *Transl Vis Sci Technol.* 2015;4(3):6.
44. Reeves BC, Scott LJ, Taylor J, Harding SP, Peto T, Muldrew A, et al. Effectiveness of Community versus Hospital Eye Service follow-up for patients with neovascular age-related macular degeneration with quiescent disease (ECHOES): a virtual non-inferiority trial. *BMJ Open.* 2016;6(7):e010685.
45. Angermann R, Franchi A, Frede K, Stöckl V, Palme C, Kralinger M, et al. Long-term persistence with aflibercept therapy among treatment-naïve patients with exudative age-related macular degeneration in a universal health care system: a retrospective study. *BMC Ophthalmology.* 2022;22(1):372.
46. Escher D, Schmidt A, Steiner P. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. EURETINA congress, 17-20 Sep 2015; Nice, France.2015.
47. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2021;128(1):89-99.
48. Kertes PJ, Regillo C, Kaiser P, Tadayoni R, Gillies M, Lobach I, et al. Thirty-two-week results from TALON, a Phase IIIb study of brolucizumab versus aflibercept in a matched (Treat-and-Extend) regimen in patients with neovascular age-related macular degeneration. EURETINA 22 Hamburg Abstracts. 2022.
49. Novartis Pharma GmbH. Modul 3 A: Brolucizumab - Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD). 2020 [Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3595/2020-03-09_Modul3A_Brolucizumab.pdf].
50. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(9):1403-11.

51. Brandl C, Breinlich V, Stark KJ, Enzinger S, Assenmacher M, Olden M, et al. Features of Age-Related Macular Degeneration in the General Adults and Their Dependency on Age, Sex, and Smoking: Results from the German KORA Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167181.
52. Ludtke L, Jurgens C, Ittermann T, Volzke H, Tost F. Age-Related Macular Degeneration and Associated Risk Factors in the Population-Based Study of Health in Pomerania (SHIP-Trend). *Med Sci Monit*. 2019;25:6383-90.
53. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1753-63.
54. Klein R, Meuer SM, Myers CE, Buitendijk GH, Rochtchina E, Choudhury F, et al. Harmonizing the classification of age-related macular degeneration in the three-continent AMD consortium. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21(1):14-23.
55. Jonasson F, Arnarsson A, Eiriksdottir G, Harris TB, Launer LJ, Meuer SM, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in old persons: Age, Gene/environment Susceptibility Reykjavik Study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):825-30.
56. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):529-35.
57. Akuffo KO, Nolan J, Stack J, Moran R, Feeney J, Kenny RA, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(8):1037-44.
58. Wilde C, Poostchi A, Mehta RL, MacNab HK, Hillman JG, Vernon SA, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in an elderly UK Caucasian population-The Bridlington Eye Assessment Project: a cross-sectional study. *Eye (Lond)*. 2017;31(7):1042-50.
59. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjolie AK, Lindekleiv H, Njolstad I. Cardiovascular risk factors associated with age-related macular degeneration: the Tromso Study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(7):662-9.
60. Creuzot-Garcher CP, Srouf M, Baudin F, Daien V, Dot C, Nghiem-Buffet S, et al. Incidence and Prevalence of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in France between 2008 and 2018: The LANDSCAPE Study. *Ophthalmol Sci*. 2022;2(1):100114.
61. Hogg RE, Wright DM, Quinn NB, Muldrew KA, Hamill B, Smyth L, et al. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in a population-based cohort study of older adults in Northern Ireland using multimodal imaging: NICOLA Study. *Br J Ophthalmol*. 2022.
62. Farinha C, Cachulo ML, Coimbra R, Alves D, Nunes S, Pires I, et al. Age-Related Macular Degeneration Staging by Color Fundus Photography vs. Multimodal Imaging-Epidemiological Implications (The Coimbra Eye Study-Report 6). *J Clin Med*. 2020;9(5).
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 3. September 2020. 2020 [Zuletzt aktualisiert 03.09.2020; Zugriff 08.05.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4449/2020-09-03_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-514_BAnz.pdf.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

- SGB V Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 3. September 2020. 2020 [Zuletzt aktualisiert 03.09.2020; Zugriff 08.05.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6834/2020-09-03_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-514_TrG.pdf.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 6. April 2023. 2023 [Zuletzt aktualisiert 06.04.2023; Zugriff 08.05.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5956/2023-04-06_AM-RL-XII_Faricimab_D-886.pdf.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 6. April 2023. 2023 [Zuletzt aktualisiert 06.04.2023; Zugriff 08.05.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9416/2023-04-06_AM-RL-XII_Faricimab_D-886_TrG.pdf.
67. Novartis Pharma GmbH. Berechnungen zu Abschnitt 3.2 des Moduls 3 für Brolucizumab im Anwendungsgebiet nAMD. Stand: 28.08.2023. 2023.
68. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre (Code: 12411-0005). 2023 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2023; Zugriff 28.08.2023]. Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1693226462722>.
69. Sedeh FB, Scott DAR, Subhi Y, Sørensen TL. Prevalence of neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy in Denmark. *Dan Med J.* 2017;64(11).
70. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Stand 28.08.2023. 2023 [Zugriff 28.08.2023]. Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=43402306&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 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 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brolucizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	<u>Erstes Jahr:</u> 4 – 7 <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	<u>Erstes Jahr:</u> 6 – 7 <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich	1
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	<u>Erstes Jahr:</u> 7 – 12 <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Eine Behandlung mit VEGF-Inhibitoren wird sowohl für Brolucizumab als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Aflibercept und Ranibizumab mit einer vorgegebenen Anzahl an Injektionen in festen Abständen initiiert (Behandlungsbeginn/Aufdosierung). Danach kann der Arzt die Injektionsintervalle individuell an die Bedürfnisse und die Krankheitsaktivität der Patienten anpassen. Grundsätzlich wird bei allen drei Wirkstoffen in der Fachinformation eine Erweiterung der Intervalle empfohlen, wenn keine Krankheitsaktivität vorliegt. Wenn bei einem Kontrolltermin eine Krankheitsaktivität vom Arzt festgestellt wird, soll das Intervall schrittweise verkürzt werden, bis keine Krankheitsaktivität mehr auftritt oder bis zu einem minimal nicht zu unterschreitenden Injektionsabstand (1-3).

Eine Quantifizierung der Injektionshäufigkeiten aller drei Wirkstoffe für die Erhaltungsphase gestaltet sich komplex und schwierig, da sich diese patientenindividuell stark unterscheiden können. Es kann z. B. nicht vorhergesagt werden, wie viele Patienten tatsächlich dauerhaft eine

Krankheitsaktivität aufweisen und somit mit der höchstmöglichen Injektionsfrequenz behandelt werden müssen oder wie häufig bei Patienten aufgrund steigender aber auch wieder abnehmender Krankheitsaktivität mehrfach zwischen unterschiedlichen Therapieschemata gewechselt wird. Es ist außerdem fraglich, wie lange eine Behandlung mit VEGF-Inhibitoren ausgeweitet wird, wenn über längere Zeiträume wiederholt keine Krankheitsaktivität festgestellt wird. Zudem brechen manche Patienten, die aufgrund ihrer Krankheitsaktivität häufige Injektionen benötigen, die Behandlung aus eigener Entscheidung vorzeitig ab (4). Aufgrund dieser Unsicherheiten und der stark patientenindividuellen Verabreichung in der Erhaltungsphase, werden die Injektionszahlen in Tabelle 3-9 nur für das erste Jahr angegeben. Im ersten Jahr sind die Injektionszahlen durch die genau vorgegebenen Abstände in der Aufdosierung weniger patientenindividuell und daher aussagekräftiger. Für die Folgejahre werden keine Injektionszahlen dargestellt, da diese – wie oben beschrieben – patientenindividuell sehr unterschiedlich und somit kaum quantifizierbar sind.

Im Folgenden wird für Brolucizumab sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien Aflibercept und Ranibizumab dargestellt, wie die Angaben zu den Injektionszahlen in Tabelle 3-9 für das erste Behandlungsjahr anhand der jeweiligen Fachinformation hergeleitet wurden.

Brolucizumab

Die empfohlene Dosis für Brolucizumab beträgt gemäß Fachinformation 6 mg, die als intravitreale Injektion monatlich für die ersten 3 Dosen verabreicht wird (Behandlungsbeginn/Aufdosierung). In der Fachinformation wird vorgeschlagen, eine Beurteilung der Krankheitsaktivität 4 Monate nach Behandlungsbeginn vorzunehmen. Alternativ kann 6 mg Brolucizumab alle 6 Wochen für die ersten 2 Dosen verabreicht werden (alternativer Behandlungsbeginn/ alternative Aufdosierung). Für diese Alternative wird in der Fachinformation vorgeschlagen, eine Beurteilung der Krankheitsaktivität 3 Monate nach Behandlungsbeginn vorzunehmen. Eine dritte Dosis kann in Woche 12 basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe/morphologischer Parameter bestimmt wird, verabreicht werden (2). Nach der letzten Injektion der Aufdosierung legt der Arzt in der Erhaltungsbehandlung basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe/morphologischer Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle gemäß Fachinformation individuell fest. Hierzu werden die Intervalle von Injektion zu Injektion durch den Arzt jeweils patientenindividuell erweitert und bei Bedarf wieder verkürzt, bis zu einem minimalen Intervall von acht Wochen, welches laut Fachinformation nicht unterschritten werden soll (2).

In Abbildung 3-3 ist die minimale und maximale Anzahl an Injektionen dargestellt, welche sich für das erste Behandlungsjahr mit Brolucizumab ergeben. Bei der Untergrenze von 4 Injektionen wurde die alternative Aufdosierung von 2 Dosen alle 6 Wochen zugrunde gelegt. Danach wurde davon ausgegangen, dass keine Krankheitsaktivität vorliegt und somit das Behandlungsintervall individuell erweitert wird. Es wurde eine bei VEGF-Inhibitoren übliche Erweiterung des Intervalls um jeweils 4 Wochen zugrunde gelegt. So sind nach den 2 Dosen der Aufdosierung mindestens 2 weitere Dosen in der Erhaltungsbehandlung notwendig und es ergeben sich 4 Injektionen für die Untergrenze der Injektionszahlen für das erste Behandlungsjahr mit Brolucizumab. Bei der Obergrenze von 7 Injektionen wurde die Aufdosierung von 3 Dosen alle 4

Wochen zugrunde gelegt. Danach wurde davon ausgegangen, dass Krankheitsaktivität vorliegt und somit ein minimales Krankheitsintervall von 8 Wochen angewendet wird. So sind nach den 3 Dosen der Aufdosierung bis zu 4 weitere Dosen in der Erhaltungsbehandlung möglich und es ergeben sich 7 Injektionen für die Obergrenze der Injektionszahlen für das erste Behandlungsjahr mit Brolocizumab.

Injektions- häufigkeiten	Monate											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Min: 4	■	■			■			■				
Max: 7	■	■	■		■		■	■			■	

Anmerkung: Ein Kästchen entspricht 0,5 Monaten

Abbildung 3-3: Injektionshäufigkeiten von Brolocizumab im ersten Behandlungsjahr

Aflibercept

Die empfohlene Dosis für Aflibercept beträgt gemäß Fachinformation 2 mg pro Gabe als intravitreale Injektion. Die Behandlung wird mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert und danach wird das Behandlungsintervall auf 2 Monate verlängert. Der Arzt kann basierend auf dem funktionellen/morphologischen Befund das 2-monatige Behandlungsintervall aufrecht erhalten oder jeweils in 2- oder 4-wöchigen Schritten verlängern. Wenn sich der funktionelle/morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten oder weniger als 4 Wochen zwischen den Injektionen wurden laut Fachinformation nicht untersucht (1).

In Abbildung 3-4 ist die minimale und maximale Anzahl an Injektionen dargestellt, welche sich für das erste Behandlungsjahr mit Aflibercept ergeben. Bei der Untergrenze von 6 Injektionen wurden zuerst die 3 initialen monatlichen Injektionen, gefolgt von einer Injektion nach 2 Monaten zugrunde gelegt. Danach wurde davon ausgegangen, dass keine Krankheitsaktivität vorliegt und somit das Behandlungsintervall individuell um jeweils 4 Wochen erweitert wird. So sind nach den 4 Dosen der Aufdosierung weitere 2 Dosen in der Erhaltungsbehandlung notwendig und es ergeben sich 6 Injektionen für die Untergrenze der Injektionszahlen für das erste Behandlungsjahr mit Aflibercept. Die Obergrenze von 7 Injektionen bei Aflibercept entspricht der Obergrenze der Injektionszahlen bei Brolocizumab (3 monatliche Dosen, gefolgt von 4 Dosen alle 2 Monate), wenn davon ausgegangen wird, dass nach der Aufdosierung eine Krankheitsaktivität besteht.

Injektions- häufigkeiten	Monate											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Min: 6	■	■	■		■			■				■
Max: 7	■	■	■		■		■	■			■	

Anmerkung: Ein Kästchen entspricht 0,5 Monaten

Abbildung 3-4: Injektionshäufigkeiten von Aflibercept im ersten Behandlungsjahr

Ranibizumab

Die empfohlene Dosis für Ranibizumab beträgt gemäß Fachinformation 0,5 mg, verabreicht als intravitreale Injektion. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens 4 Wochen betragen. Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat, bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind. Es können initial drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen notwendig sein (4). Anschließend sollten die Kontroll- und Behandlungsintervalle auf Basis der gemessenen Sehschärfe/morphologischer Kriterien vom Arzt festgelegt werden. Sobald der maximale Visus erreicht ist und keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, können die Behandlungsintervalle schrittweise verlängert werden, jedoch um maximal zwei Wochen auf einmal. Bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität sollte das Intervall entsprechend verkürzt werden (4).

In Abbildung 3-5 ist die minimale und maximale Anzahl an Injektionen dargestellt, welche sich für das erste Behandlungsjahr mit Ranibizumab ergeben. Bei der Untergrenze von 7 Injektionen wurden zuerst 3 initiale monatliche Injektionen zugrunde gelegt. Danach wurde davon ausgegangen, dass keine Krankheitsaktivität vorliegt und somit das Behandlungsintervall um jeweils 2 Wochen erweitert wird. So sind nach den 3 Dosen der Aufdosierung weitere 4 Dosen in der Erhaltungsbehandlung möglich und es ergeben sich 7 Injektionen für die Untergrenze der Injektionszahlen für das erste Behandlungsjahr mit Ranibizumab. Bei der Obergrenze von 12 Injektionen wurde davon ausgegangen, dass nach den 3 initialen monatlichen Dosen eine Krankheitsaktivität vorliegt und somit weiterhin in monatlichen Abständen Injektionen erfolgen. Dies entspricht 12 monatlichen Dosen Ranibizumab für das erste Behandlungsjahr als Obergrenze für die Injektionszahlen.

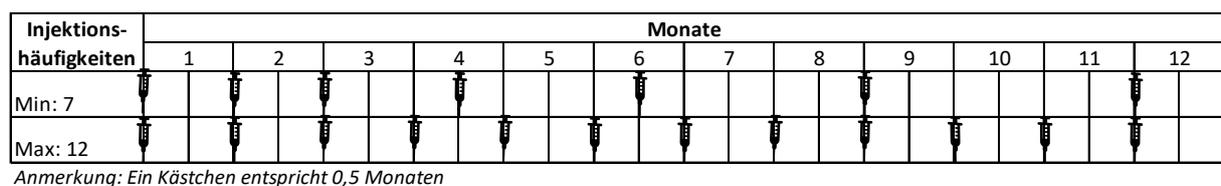


Abbildung 3-5: Injektionshäufigkeiten von Ranibizumab im ersten Behandlungsjahr

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brolucizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	<u>Erstes Jahr:</u> 4 – 7 <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	<u>Erstes Jahr:</u> 6 – 7 <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Kontinuierlich	<u>Erstes Jahr:</u> 7 – 12 <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich
Quelle: Excel-Datei mit Berechnung zu den Jahrestherapiekosten (5) <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brolucizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	<u>Erstes Jahr:</u> 4 – 7 <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich	6 mg (1 Packung)	<u>Erstes Jahr:</u> 4 – 7 × 6 mg (4 – 7 Packungen) <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	<u>Erstes Jahr:</u> 6 – 7 <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich	2 mg (1 Packung)	<u>Erstes Jahr:</u> 6 – 7 × 2 mg (6 – 7 Packungen) <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	<u>Erstes Jahr:</u> 7 – 12 <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich	0,5 mg (1 Packung)	<u>Erstes Jahr:</u> 7 – 12 × 0,5 mg (7 – 12 Packungen) <u>Folgejahre:</u> patientenindividuell unterschiedlich
Quelle: Excel-Datei mit Berechnung zu den Jahrestherapiekosten (5)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Brolucizumab (Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung i. e. Fertigspritze)	994,10 €	898,82 € [2,00 ^a ; 93,28 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Aflibercept (Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung i. e. Fertigspritze)	1.099,38 €	994,10 € [2,00 ^a ; 103,28 ^b]
Ranibizumab (Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung i. e. Fertigspritze) ^c	1.263,26 €	1.142,43 € [2,00 ^a ; 118,83 ^b]
Ranibizumab (Ranivisio® 10 mg/ml Injektionslösung i. e. Durchstechflasche) ^d	1.022,73 €	924,73 € [2,00 ^a ; 96,00 ^b]
i. e.: in einer a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (2,00 € pro Packung) b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V (1. Januar bis 31. Dezember 2023) c: Original-Arzneimittel d: derzeit günstigstes Biosimilar-Preisniveau gemäß Lauer-Taxe (6) Quelle: Excel-Datei mit Berechnung zu den Jahrestherapiekosten (5)		

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

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Darreichungsform und Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15. August 2023) (6).

Für das zu bewertende Arzneimittel Brolucizumab ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte für die in Tabelle 3-12 aufgelistete Darreichungsform und Packungsgröße wie angegeben.

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien Aflibercept bzw. Ranibizumab nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnen sich für die in Tabelle 3-12 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 3-13 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brolucizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Intravitreale Injektion	1 × je Behandlung	<u>Erstes Jahr:</u> 4 – 7 <u>Folgejahre:</u> Patientenindividuell unterschiedlich
		Postoperative Kontrollen	1 × je Behandlung	<u>Erstes Jahr:</u> 4 – 7 <u>Folgejahre:</u> Patientenindividuell unterschiedlich

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
		Funktionelle Befundkontrollen		Patientenindividuell unterschiedlich
		Morphologische Befundkontrollen		Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	Intravitreale Injektion	1 × je Behandlung	<u>Erstes Jahr:</u> 6 – 7 <u>Folgejahre:</u> Patientenindividuell unterschiedlich
		Postoperative Kontrollen	1 × je Behandlung	<u>Erstes Jahr:</u> 6 – 7 <u>Folgejahre:</u> Patientenindividuell unterschiedlich
		Funktionelle Befundkontrollen		Patientenindividuell unterschiedlich
		Morphologische Befundkontrollen		Patientenindividuell unterschiedlich
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Intravitreale Injektion	1 × je Behandlung	<u>Erstes Jahr:</u> 7 – 12 <u>Folgejahre:</u> Patientenindividuell unterschiedlich
		Postoperative Kontrollen	1 × je Behandlung	<u>Erstes Jahr:</u> 7 – 12 <u>Folgejahre:</u> Patientenindividuell unterschiedlich
		Funktionelle Befundkontrollen		Patientenindividuell unterschiedlich
		Morphologische Befundkontrollen		Patientenindividuell unterschiedlich
Quelle: Excel-Datei mit Berechnung zu den Jahrestherapiekosten (5)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Intravitreale Injektion des Medikaments

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

Postoperative Kontrollen

Die Anwendung von Brolucizumab, Aflibercept und Ranibizumab erfordert jeweils postoperative Kontrollen, insbesondere des Augeninnendrucks direkt nach Applikation. So soll unmittelbar nach der Anwendung von Aflibercept ein potenzieller Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Angemessen sind laut Fachinformation eine Überprüfung der Perfusion des Sehnervenkopfes oder eine Tonometrie (1). Auch in den jeweiligen Fachinformationen von Ranibizumab und Brolucizumab wird auf die Notwendigkeit der Kontrolle des Augeninnendrucks und der Perfusion der Durchtrittsstelle des Nervus opticus hingewiesen (2, 3). Laut Fachinformation von Ranibizumab ist eine postoperative Kontrolle von bis zu einer Woche nötig, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen (3).

Regelmäßige funktionelle und morphologische Befundkontrollen

Unter Behandlung mit Brolucizumab, Aflibercept und Ranibizumab fallen jeweils regelmäßige Befundkontrollen an (1-3). Diese finden in der Regel in Vorbereitung zum Injektionstermin statt, da auf Basis des Befunds eine ärztliche Entscheidung über das nachfolgende Behandlungsintervall getroffen wird. Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist in der Regel nicht notwendig, kann aber nach Ermessen des Arztes erfolgen. Die Häufigkeit der Befundkontrollen richtet sich daher nach der Anwendungshäufigkeit des jeweiligen Medikaments und dem ärztlichen Ermessen. Die Befundkontrollen umfassen gemäß der jeweiligen Fachinformationen eine Visuskontrolle und die Untersuchung morphologischer Kriterien, die in der Praxis durch eine optische Kohärenztomographie erfolgt.

Laut dem G-BA Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Brolucizumab in der Indikation nAMD können sich Häufigkeit und Art der eingesetzten Untersuchungen patientenindividuell unterscheiden. Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt sei es daher nicht möglich, diese GKV-Leistungen zu quantifizieren (7).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<u>Intravitreale Medikamenteneingabe, rechtes/linkes Auge</u> GOP 36371/36372 (belegärztlicher Bereich) oder GOP 31371/31372 (niedergelassener Bereich)	89,40 – 191,33
<u>Intravitreale Medikamenteneingabe, beidseitig</u> GOP 36373 (belegärztlicher Bereich) oder GOP 31373 (niedergelassener Bereich)	115,72 – 249,94
<u>Postoperative Kontrollen/Behandlung</u> GOP 31717 oder 31716: Postoperative Behandlung durch den Operateur oder durch den konservativen Augenarzt Zusatzpauschale GOP 06334/06335 Summe postoperative Kontrollen	19,19 – 26,78 14,82 Spanne: 34,01 – 41,60
<u>Funktionelle Befundkontrolle (Visuskontrolle)</u> In fachärztlicher Grundpauschale enthalten	0,00
<u>Morphologische Befundkontrolle mittels OCT</u> GOP 06338/06339	46,43
Quellen: Excel-Datei mit Berechnung zu den Jahrestherapiekosten (5), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (8)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß jeweiliger Fach- oder Gebrauchsinformation wurden offiziellen Quellen entnommen. So ergeben sich die Werte zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab in der Fassung vom 3. Quartal 2023 (8). Die Kosten für zusätzlich notwendige ärztliche oder labortechnische GKV-Leistungen ergeben sich entsprechend des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs in der aktuell gültigen Fassung (8) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 11,4915 Cent je Punkt für das Jahr 2023 (9).

Intravitreale Medikamenteneingabe

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

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

- GOP 36371: Intravitreale Medikamenteneingabe, rechts (89,40 Euro; 778 Punkte)

- GOP 36372: Intravitreale Medikamenteneingabe, links (89,40 Euro; 778 Punkte)
- GOP 36373: Intravitreale Medikamenteneingabe, an beiden Augen (115,72 Euro; 1007 Punkte)

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

- GOP 31371: Intravitreale Medikamenteneingabe, rechts (191,33 Euro; 1665 Punkte)
- GOP 31372: Intravitreale Medikamenteneingabe, links (191,33 Euro; 1665 Punkte)
- GOP 31373: Intravitreale Medikamenteneingabe, an beiden Augen (249,94 Euro; 2175 Punkte)

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

Postoperative Kontrollen/Behandlung

Bei Überweisung zum konservativen Augenarzt sind die notwendigen postoperativen Kontrollen über die GOP 31716 (26,78 Euro; 233 Punkte) abrechnungsfähig. Übernimmt der Operateur selbst die postoperative Behandlung, kann über die GOP 31717 (19,19 Euro; 167 Punkte) abgerechnet werden. Die unterschiedlichen Vergütungen je nach Behandler gehen als Spanne in die Berechnung der Jahrestherapiekosten ein.

Außerdem kann die Zusatzpauschale für die Betreuung eines Patienten nach Durchführung einer intravitrealen Medikamenteneingabe pro Auge abgerechnet werden (GOP 06334/06335; je 14,82; je 129 Punkte).

Funktionelle Befundkontrollen (Visuskontrollen)

Die Visuskontrolle ist in der fachärztlichen Grundpauschale bereits enthalten. Sie beträgt pro Quartal 13,45 Euro (GOP 06211; 117 Punkte) für Versicherte zwischen dem sechsten und 59. Lebensjahr bzw. 15,63 Euro (GOP 06212; 136 Punkte) für Versicherte ab dem 60. Lebensjahr. Da diese Grundpauschale unabhängig von der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. den zweckmäßigen Vergleichstherapien anfällt, wird sie in den Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Für die Visuskontrolle fallen also keine weiteren Kosten an.

Morphologische Befundkontrollen

Die Kosten für die morphologische Befundkontrolle mittels OCT ist seit 1. Oktober 2019 über die GOP 06338 bzw. 06339 abrechnungsfähig. Die Vergütung beträgt pro Untersuchung 404 Punkte bzw. 46,43 Euro. Da sich laut dem G-BA-Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Brolicizumab in der Indikation nAMD die Häufigkeit der morphologischen Befundkontrollen mittels OCT patientenindividuell unterscheiden kann, ist es nicht möglich, die Anzahl der Untersuchungen zu quantifizieren (7).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brolucizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Im ersten Jahr	
		Intravitreale Injektion	357,60 – 1.339,31
		Postoperative Kontrollen	136,04 – 291,20
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	Patientenindividuell unterschiedlich
		In den Folgejahren	
		Intravitreale Injektion	Patientenindividuell unterschiedlich
		Postoperative Kontrollen	
		Funktionelle Befundkontrollen	
		Morphologische Befundkontrollen	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nAMD	Im ersten Jahr	
		Intravitreale Injektion	536,40 – 1.339,31
		Postoperative Kontrollen	204,06 – 291,20
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	Patientenindividuell unterschiedlich
		In den Folgejahren	
		Intravitreale Injektion	Patientenindividuell unterschiedlich
		Postoperative Kontrollen	
		Funktionelle Befundkontrollen	
		Morphologische Befundkontrollen	
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit nAMD	Im ersten Jahr	
		Intravitreale Injektion	625,80 – 2.295,96

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		
		Postoperative Kontrollen	238,07 – 499,20		
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00		
		Morphologische Befundkontrollen	Patientenindividuell unterschiedlich		
		In den Folgejahren			
		Intravitreale Injektion	Patientenindividuell unterschiedlich		
		Postoperative Kontrollen			
		Funktionelle Befundkontrollen			
		Morphologische Befundkontrollen			
		Quelle: Excel-Datei mit Berechnung zu den Jahrestherapiekosten (5)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten 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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brolucizumab (Beovu®)	Erwachsene Patienten mit nAMD	Im ersten Jahr			
		3.595,28 – 6.291,74	493,64 – 1.630,51	0,00	4.088,92 – 7.922,25

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		In den Folgejahren			
		Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene Patienten mit nAMD	Im ersten Jahr			
		5.964,60 – 6.958,70	740,46 – 1.630,51	0,00	6.705,06 – 8.589,21
		In den Folgejahren			
		Patientenindividuell unterschiedlich			
Ranibizumab (Lucentis®) ^a	Erwachsene Patienten mit nAMD	Im ersten Jahr			
		7.997,01 – 13.709,16	863,87 – 2.795,16	0,00	8.860,88 – 16.504,32
		In den Folgejahren			
		Patientenindividuell unterschiedlich			
Ranibizumab (Ranivisio®) ^b	Erwachsene Patienten mit nAMD	Im ersten Jahr			
		6.473,11 – 11.096,76	863,87 – 2.795,16	0,00	7.336,98 – 13.891,92
		In den Folgejahren			
		Patientenindividuell unterschiedlich			
a: Originalarzneimittel					
b: derzeit günstigstes Ranibizumab-Biosimilar Preisniveau gemäß Lauer-Taxe (6)					
Quelle: Excel-Datei mit Berechnung zu den Jahrestherapiekosten (5)					

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist in einer Excel-Datei dokumentiert (5).

Exemplarisch wird die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Brolocizumab dargestellt. Die Berechnung für die zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgte analog.

- Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr:
 - Untergrenze: $4 \times 898,82 \text{ €} = 3.595,28 \text{ €}$
 - Obergrenze: $7 \times 898,82 \text{ €} = 6.291,74 \text{ €}$
- Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €:

- Untergrenze: 357,60 € + 136,04 € = 493,64 €
- Obergrenze: 1.339,31 € + 291,20 € = 1.630,51 €
- Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro:
 - Untergrenze: 3.595,28 € + 493,64 € = 4.088,92 €
 - Obergrenze: 6.291,74 € + 1.630,51 € = 7.922,25€

Anmerkung: Bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Kosten für die morphologische Befundkontrolle nicht mit einberechnet, da sie aufgrund der patientenindividuellen Festlegung der Kontrollintervalle nicht quantifiziert werden können (siehe Abschnitt 3.3.4). Die Obergrenze der Kosten für notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ist demnach in Wirklichkeit höher als hier angegeben. Dies betrifft sowohl Brolocizumab als auch die zweckmäßigen Vergleichstherapien Aflibercept und Ranibizumab.

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.

Patientengruppen mit Kontraindikation

Als Kontraindikation nennt die Fachinformation von Brolocizumab eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführten sonstigen Bestandteile. Angaben zur Häufigkeit dieser Kontraindikation bei Patienten mit nAMD liegen nicht vor. Außerdem darf Brolocizumab nicht angewendet werden, wenn intraokuläre Entzündungen bestehen oder wenn okuläre bzw. periokuläre Infektionen oder ein Verdacht auf solche vorliegen. In diesen Fällen kann davon ausgegangen werden, dass nach Abklingen der Entzündung bzw. Infektion mit einer Behandlung begonnen werden kann und die Kontraindikation daher keinen Einfluss auf den Versorgungsanteil hat (2).

Therapieabbrüche

Die Therapieabbruchraten lagen unter Brolicizumab in der Studie HAWK bei 10,2 %, und in der Studie HARRIER bei 6,7 %, unter Aflibercept waren es in diesen Studien 12,7 % bzw. 6,5 %, jeweils über die Studiendauer von 48 Wochen (10). In der TALON-Studie, aufgrund welcher der G-BA-Beschluss zu Brolicizumab in der nAMD befristet wurde, lagen die Therapieabbruchraten bis Woche 64 unter Brolicizumab bei 23,6 % und unter Aflibercept bei 31,4 % (11). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in der TALON-Studie *Anforderungen des Sponsors* (10,3 % vs. 22,5 %) und *Entscheidung des Patienten* (5,7 vs. 5,1 %). Die Anforderungen des Sponsors ergaben sich durch eine Änderung des Studienprotokolls aufgrund einer *Urgent Safety Measure* (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1). Lässt man die Therapieabbrücker, die aufgrund der Anforderungen des Sponsors abbrechen mussten, unberücksichtigt, so liegen die Abbruchraten bei 13,3 % im Brolicizumab-Arm bzw. bei 8,9 % im Aflibercept-Arm.

Versorgungssituation und Patientenpräferenz

Ziel der Behandlung ist die möglichst langfristige Erhaltung der Sehkraft. Eine Wiederherstellung nach vollständiger Erblindung ist durch eine Behandlung nicht zu erreichen. Patienten, die aufgrund der nAMD bereits erblindet sind, werden daher keine Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhalten. Die standardisierte absolute Inzidenz einer AMD-bedingten Erblindung liegt in Deutschland bei 2.804 bis 5.285 pro Jahr (12). Davon ausgehend, dass die nAMD die aggressivste Form der AMD ist und daher der Großteil der Erblindungsfälle auf eine nAMD zurückgeht, ergibt sich ein Anteil von etwa 5 bis 10 % an nAMD-Patienten, die bereits erblindet sind (2.804 bis 5.285 Erblindungsfälle pro Jahr bei ca. 56.000 nAMD-Neuerkrankungen pro Jahr).

Darüber hinaus stellt die wiederholte intraokulare Injektion ins Auge für viele Patienten eine große Herausforderung dar und führt in einigen Fällen dazu, dass die Therapie gar nicht erst begonnen wird oder aber bald wieder abgebrochen wird. Denkbar wäre, dass die unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten eine Rolle spielen. Außerdem sind Warte-, Behandlungs- und Anreisezeit von großer Bedeutung für die Patienten (13). Insbesondere ist anzunehmen, dass eine Therapie bei immobilen oder pflegebedürftigen Patienten häufig aus logistischen Gründen nicht eingeleitet wird (z. B. Schwierigkeiten beim Transport zum Arzt).

Bouws et al. geben an, dass in Deutschland etwa 200.000 nAMD-Patienten mit etwa 500.000 Injektionen eines VEGF-Inhibitors behandelt werden (14). Bezogen auf die ermittelte Prävalenz der nAMD entspricht das einem Versorgungsanteil von 46 % für die Behandlung mit einem der verfügbaren VEGF-Inhibitoren. Diese Zahl ist plausibel vor dem Hintergrund einer Erblindungsrate von 5 bis 10 %, einer Therapieabbruchrate von etwa 10 % und eines zwar nicht zu beziffernden, aber hoch geschätztem Anteils von Patienten, die die Therapie aus eigenem Wunsch, Angst vor der Injektion oder anderen Gründen nicht beginnen können. Es wird daher davon ausgegangen, dass weniger als die Hälfte der Patienten mit nAMD eine längerfristige Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhält.

Zur Behandlung der nAMD mittels Anti-VEGF-Therapie stehen derzeit neben Brolucizumab die Original-Arzneimittel Aflibercept, Ranibizumab, Faricimab sowie drei Ranibizumab-Biosimilars zur Verfügung. Im Dossier zum ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Brolucizumab wurde geschätzt, dass etwa 15 % der Patienten aus der gesamten Zielpopulation Brolucizumab erhalten würden (15). Seit dem ersten Verfahren sind jedoch Faricimab und drei Ranibizumab-Biosimilars als neue Behandlungsoptionen hinzugekommen (16-19). Dadurch ist insgesamt mit einem sich dynamisch entwickelnden Marktumfeld zu rechnen. Hinzu kommt, dass nicht alle Patienten aus der gesamten Zielpopulation tatsächlich mit einem der verfügbaren VEGF-Inhibitoren behandelt werden. Es sind daher keine genauen Schätzungen über den zukünftigen Versorgungsanteil von Brolucizumab möglich. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass der Versorgungsanteil von Brolucizumab geringer ausfallen wird als im vorherigen Verfahren angenommen wurde. Novartis schätzt daher, dass in Zukunft bis zu 10 % der nAMD-Patienten, welche tatsächlich eine längerfristige Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhalten, mit Brolucizumab versorgt werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

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

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

Da aufgrund der Verfügbarkeit weiterer etablierter Anti-VEGF-Therapien davon auszugehen ist, dass nur ein Teil der Patienten in der Zielpopulation mit Brolucizumab behandelt wird, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten für bis zu 10 % der nAMD-Patienten, welche tatsächlich eine längerfristige Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhalten, anfallen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen waren die jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien (1-3).

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf Informationen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden (Stand: 15. August 2023) (6).

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 mit Stand vom 3. Quartal 2023 entnommen (8).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bayer AG. Fachinformation Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Dezember 2022. 2022.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juli 2023. 2023.
3. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Februar 2023. 2023.
4. Ehlken C, Helms M, Bohringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. Clin Ophthalmol. 2018;12:13-20.
5. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Brolocizumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapie bei nAMD-Patienten (Stand: 28.08.2023). 2023.
6. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe® Online 4.0 (Stand: 15.08.2023). 2023 [Zugriff 28.08.2023].
Abrufbar unter:
<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brolocizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 3. September 2020. 2020 [Zuletzt aktualisiert 03.09.2020; Zugriff 24.03.2023]. Abrufbar

- unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6834/2020-09-03_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-514_TrG.pdf.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2023). 2023.
 9. GKV-Spitzenverband. Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Absatz 4 SGB V in seiner 77. Sitzung am 14. September 2022 zur Festlegung gemäß § 87 Absatz 2e SGB V und Anpassung gemäß § 87 Absatz 2g SGB V des Orientierungswertes für das Jahr 2023 mit Wirkung zum 14. September 2022. 2022.
 10. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2019.
 11. Novartis. Clinical Study Report: A 64-week, two-arm, randomized, double-masked, multicenter, phase IIIb study assessing the efficacy and safety of brolucizumab 6 mg compared to aflibercept 2 mg in a treat-to-control regimen in patients with neovascular age-related macular degeneration (TALON). 2023.
 12. Mauschitz MM, Li JQ, Larsen PP, Köberlein-Neu J, Holz FG, Breteler MMB, et al. Epidemiologie hochgradiger Sehbehinderungen und Blindheit älterer Menschen in Deutschland. *Der Ophthalmologe*. 2019;116(2):201-12.
 13. Mueller S, Agostini H, Ehlken C, Bauer-Steinhilber U, Hasanbasic Z, Wilke T. Patient Preferences in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Discrete Choice Experiment. *Ophthalmology*. 2016;123(4):876-83.
 14. Bouws J, Pauleikhoff D, Lemmen KD, Heimes B, Adolphs C. [Analysis of Anti-VEGF Intravitreal Injection Treatment in Clinical Practice]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(9):1049-55.
 15. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A - Brolucizumab (Beovu®): Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD). Stand: 09.03.2020. 2020 [Zuletzt aktualisiert 09.03.2020; Zugriff 24.03.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3595/2020-03-09_Modul3A_Brolucizumab.pdf.
 16. Roche Registration GmbH. Fachinformation Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juni 2023. 2023.
 17. Midas Pharma GmbH. Fachinformation. Ranivisio 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2023. 2023.
 18. Samsung Bioepis NL B. V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Byooviz™ 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar 2023. 2023.
 19. STADA Arzneimittel AG. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Ximluci® 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: November 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.

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

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

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

Nach der intravitrealen Injektion sollten die Patienten angewiesen werden, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Rötungen des Auges, Photophobie, Verschwommensehen), unverzüglich zu melden.

Dosierung und Behandlungsdauer

Behandlungsbeginn – Aufdosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Brolocizumab (0,05 ml Lösung), die als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 3 Dosen verabreicht wird. Es wird vorgeschlagen, eine Beurteilung der Krankheitsaktivität 16 Wochen (4 Monate) nach Behandlungsbeginn vorzunehmen. Alternativ kann 6 mg Brolocizumab alle 6 Wochen für die ersten 2 Dosen verabreicht werden. Es wird vorgeschlagen, eine Beurteilung der Krankheitsaktivität 12 Wochen (3 Monate) nach Behandlungsbeginn vorzunehmen. Eine dritte Dosis kann in Woche 12 basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand morphologischer Parameter bestimmt wird, verabreicht werden.

Erhaltungsbehandlung

Nach der letzten Aufdosierung kann der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand morphologischer Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 12 Wochen (3 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) in Betracht gezogen werden.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Endophthalmitis, intraokulare Entzündung, traumatische Katarakt, Netzhautablösung, Netzhautriss, retinale Vaskulitis und/oder retinaler Gefäßverschluss

Intravitreale Injektionen, einschließlich jener mit Brolicizumab, können zu Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, traumatischer Katarakt, Netzhautablösung und Netzhautriss führen. Es müssen immer ordnungsgemäße aseptische Injektionstechniken angewendet werden, wenn Brolicizumab verabreicht wird.

Die Patienten sollen angewiesen werden, alle Symptome, die auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen, unverzüglich zu melden.

Intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss

In Zusammenhang mit der Anwendung von Brolicizumab wurde über intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss berichtet. Eine höhere Anzahl von intraokularen Entzündungseignissen wurde bei Patienten mit behandlungsbedingten Antikörpern beobachtet. Untersuchungen haben ergeben, dass die retinale Vaskulitis und/oder der retinale Gefäßverschluss immunvermittelte Ereignisse sind. Intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss können nach der ersten intravitrealen Injektion und zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Diese Ereignisse wurden häufiger zu Beginn der Behandlung beobachtet.

Basierend auf klinischen Studien traten diese Ereignisse bei weiblichen Patienten, die mit Brolicizumab behandelt wurden, häufiger auf als bei männlichen Patienten (z. B. 5,3 % bei Frauen gegenüber 3,2 % bei Männern in HAWK und HARRIER); auch bei Patienten japanischer Abstammung traten diese Ereignisse häufiger auf.

Bei Patienten, bei denen diese Ereignisse auftreten, sollte die Behandlung mit Brolicizumab abgebrochen und die Ereignisse umgehend behandelt werden. Patienten, die mit Brolicizumab behandelt werden und bei denen in der Vergangenheit eine intraokulare Entzündung und/oder ein retinaler Gefäßverschluss aufgetreten sind/ist (innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Brolicizumab-Injektion), sollten engmaschig überwacht werden, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer retinalen Vaskulitis und/oder eines retinalen Gefäßverschlusses besteht.

Während der Erhaltungstherapie soll das Intervall zwischen zwei Brolicizumab-Dosen nicht kürzer als 8 Wochen sein, da bei nAMD-Patienten, die in einer klinischen Studie alle 4 Wochen eine Erhaltungsdosis von Brolicizumab erhielten, häufiger intraokulare Entzündungen (einschließlich retinaler Vaskulitis) und retinaler Gefäßverschluss auftraten als bei Patienten, die in den pivotalen klinischen Phase-III-Studien alle 8 oder 12 Wochen eine Erhaltungsdosis von Brolicizumab erhielten.

Intraokulare Drucksteigerung

Eine vorübergehende Zunahme des intraokularen Drucks wurde innerhalb von 30 Minuten nach der intravitrealen Injektion von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)-Inhibitoren, einschließlich Brolicizumab, beobachtet. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem

schlecht eingestellten Glaukom geboten (Brolucizumab darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt). Sowohl der intraokulare Druck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden.

Bilaterale Behandlung

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

Immunogenität

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

Gleichzeitige Anwendung anderer anti-VEGF-Arzneimittel

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

Aussetzen der Behandlung

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

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

Retinaler Pigmentepitheleinriss

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

Rhegmatogene Netzhautablösung oder Makulaforamen

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

Systemische Wirkungen nach intravitrealer Anwendung

Systemische Nebenwirkungen, einschließlich nicht-okularer Blutungen und arterieller thromboembolischer Ereignisse, wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren gemeldet. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der VEGF-Inhibition stehen können. Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von AMD- und DMÖ-Patienten vor, die in ihrer Vorgeschichte einen Schlaganfall, vorübergehende ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate aufweisen. Bei der Behandlung dieser Patienten sollte man Vorsicht walten lassen.

Natriumgehalt

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

Patientengruppen mit begrenzter Datenlage

Für Diabetiker mit einem HbA1c-Wert von mehr als 10 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung mit Brolucizumab vor. Auch für Diabetiker mit unkontrolliertem Bluthochdruck gibt es keine Erfahrungen zur Behandlung mit Brolucizumab. Diese mangelnde Datenlage sollte vom Arzt bei der Behandlung dieser Patienten berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Brolucizumab bei Schwangeren vor. Eine Studie an trächtigen Cynomolgus-Affen ergab keine Hinweise auf schädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Auch wenn die systemische Exposition von Brolucizumab nach okularer Anwendung sehr gering ist, besteht aufgrund des Wirkmechanismus ein potenzielles Risiko für die embryofetale Entwicklung. Deshalb darf Brolucizumab während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt die potenziellen Risiken für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brolucizumab in die Muttermilch übergeht. In einer Studie zur Reproduktionstoxizität an Cynomolgus-Affen wurde Brolucizumab weder in der Muttermilch noch im Serum von Säuglingen nachgewiesen. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anmerkung: Der in der Formatvorlage oben angegebene Annex IIB des EPAR entspricht den „*Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch*“. Dort ist Folgendes aufgeführt: Arzneimittel auf eingeschränkte Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2). Laut Abschnitt 4.2 des Anhangs I darf Beovu nur von qualifizierten Ophthalmologen mit Erfahrung in der Durchführung von intravitrealen Injektionen appliziert werden (2).

Die in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift „*Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen*“ entspricht dem Annex IIC des EPAR („*Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen*“). Dort ist Folgendes aufgeführt:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor (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.

Anmerkung: Die in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (2). Dort ist Folgendes aufgeführt:

Die in Annex IID genannten Anforderungen beziehen sich auf die Durchführung der notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Der Zulassungsinhaber stellt nach Rücksprache und in Übereinstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde in jedem Mitgliedstaat, in dem Brolocizumab vermarktet wird, sicher, dass

alle Augenkliniken, in denen Brolocizumab voraussichtlich eingesetzt wird, mit einer Patientenbroschüre, die auch als Audiodatei zur Verfügung gestellt wird und die folgende Kernelemente enthält, ausgestattet werden:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die nachfolgende Tabelle listet die Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan (Version 11.0) (3).

Tabelle 3-17: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
Bedeutende identifizierte Risiken		
Intraokulare Entzündung	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Follow-up-Checkliste Materialien zur Patientenaufklärung
Retinale Vaskulitis und/oder Gefäßverschluss	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Follow-up-Checkliste Materialien zur Patientenaufklärung Dadurch gesammelte Daten werden im Periodic Safety Update Report (PSUR) dargestellt
Endophthalmitis	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Materialien zur Patientenaufklärung
Vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Materialien zur Patientenaufklärung
Netzhautablösung oder -riss	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Materialien zur Patientenaufklärung
Bedeutende mögliche Risiken		
Nicht-okulare Ereignisse (ATE, VTE und nicht-okulare Blutung und Bluthochdruck)	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei einer Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren.	Keine	Keine
Sicherheit (nicht-okular) nach bilateraler Behandlung	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Keine
ATE: Arteriell-thromboembolisches Ereignis, VTE: Venöse Thromboembolie, PSUR: Periodic Safety Update Report		

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die aktuelle Fachinformation zu Brolucizumab (1) sowie der Risk-Management-Plan (3) und der EPAR inklusive Annexe (2, 4) wurden der firmeneigenen Datenbank entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juli 2023. 2023.
2. European Medicines Agency. Annexe des EPAR. 2023 [Zuletzt aktualisiert 06.07.2023; Zugriff 11.08.2023]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf.
3. Novartis. Brolucizumab - EU Safety Risk Management Plan, Version 11.0. 2023.
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Beovu - International non-proprietary name: brolucizumab - Procedure No. EMEA/H/C/004913/0000. 2019.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 Patientengruppen 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 Patientengruppen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Intravitreale Medikamenteneingabe	Brolucizumab ist nur für die intravitreale Anwendung bestimmt (Abschnitt 4.2, Seite 1)	Ja
2	Postoperative Behandlung	Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten die Patienten hinsichtlich einer Erhöhung des intraokularen Drucks überwacht werden. Eine geeignete Überwachung kann aus einer Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Vorsorglich sollte eine sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese bereitgehalten werden. (Abschnitt 4.2, Seite 1)	Ja
3	Funktionelle/morphologische Befundkontrolle	Nach der letzten Aufdosierung kann der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand morphologischer Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle individuell festlegen. [...] Wenn die visuellen und morphologischen Parameter darauf hindeuten, dass der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Brolucizumab abgebrochen werden. (Abschnitt 4.2, Seite 1)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Folgende Fachinformation wurde zugrunde gelegt: Brolucizumab (Beovu®); Stand: Juli 2023 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 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 dritten Quartal 2023 zugrunde gelegt (2).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juli 2023. 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2023). 2023.