

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Faricimab (Vabysmo<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

### **Modul 3 A**

*Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems  
infolge eines RVV (VAV oder ZVV)*

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

Stand: 21.08.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>6</b>
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 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	72
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	74

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Kategorien des Visus .....	22
Tabelle 3-2: Prävalenz (%) des RVV in Deutschland und Europa .....	24
Tabelle 3-3: Bevölkerung in Deutschland in 2024.....	25
Tabelle 3-4: Patienten mit RVV in Deutschland in 2024.....	26
Tabelle 3-5: Häufigkeit (%) einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems .....	27
Tabelle 3-6: Anzahl Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems in Deutschland in 2024 .....	28
Tabelle 3-7: Zielpopulation von Faricimab im vorliegenden Anwendungsgebiet.....	29
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2029 .....	30
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	31
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Faricimab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen .....	32
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	33
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	41
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	51
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	52
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	53
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
Tabelle 3-20: Summary Table of Pharmacovigilance Activities and Risk-Minimization Activities by Safety Concern .....	69
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	73

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Schematischer Querschnitt des Auges mit Darstellung der wichtigsten Bestandteile .....	13
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells .....	23
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Injektionsschemata (minimale und maximale Anzahl an Injektionen) im RVV .....	45

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Ang	Angiopoietin
BCVA	Bestkorrigierten Sehschärfe
BVA	Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V.
CA	Kalifornien
CST	Zentrale Subfelddicke (Central Subfield Thickness)
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FFA	Fundus-Fluoreszenz-Angiographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungspositionen
HRVV	Hemiretinale Venenverschluss
IOD	Intraokularer Druck
IU	International Unit
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
IVT	Intravitreal
logMAR	Dekadischer Logarithmus des MAR
MAR	Minimum Angle of Resolution
MOOSE	Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology
nAMD	Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
NY	New York
OCT	Optische Kohärenztomographie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PSUR	PSUR = Periodic Safety Update Report
Q16W	Behandlungsintervalle von bis zu 16 Wochen
RG	Retinologischen Gesellschaft e.V.
RMP	Risikomanagement-Plan
RVV	Retinaler Venenverschluss
SGB	Sozialgesetzbuch
T&E	Treat-and-Extend
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAV	Venenastverschluss
VEGF-A	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (Vascular endothelial growth factor A)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVV	Zentralvenenverschluss

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

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Faricimab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) (1). Die

zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das Anwendungsgebiet von Faricimab wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt bestimmt (2):

Patientenpopulation a: Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV

– Ranibizumab oder Aflibercept

Patientenpopulation b: Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV

– Ranibizumab oder Aflibercept

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

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Es erfolgte ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema ZVT am 29. Juni 2023 (G-BA Beratungsanforderung 2023-B-107, 21.04.2023). Auf Basis der vorliegenden aggregierten Evidenz sowie auf Basis des Zulassungsstatus wurde vom G-BA die folgende ZVT mitgeteilt:

Patientenpopulation a: Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV

– Ranibizumab oder Aflibercept

Patientenpopulation b: Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV

– Ranibizumab oder Aflibercept

Der G-BA wies darauf hin, dass bislang keine klare Überlegenheit eines bestimmten in Deutschland verfügbaren VEGF-A-Inhibitors gezeigt werden konnte. Auch lägen keine unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit des Vorliegens eines VAV oder eines ZVV vor. Somit könne der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten VEGF-A-Inhibitor-basierten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie

nachgewiesen werden (2). Roche stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu und zieht für die Nutzenbewertung die Therapie mit Aflibercept als ZVT heran.

#### Umgang mit der Diskrepanz zwischen Fachinformation und Evidenz aus den Zulassungsstudien von Aflibercept im Zulassungsstudienprogramm für Faricimab

Während des Beratungsgesprächs wies der G-BA darauf hin, dass für den Vergleich mit Aflibercept die Dosierungsmöglichkeiten der aktuellen Fachinformation zu beachten seien (2).

Die Fachinformation von Aflibercept sieht nach der Initialinjektion eine monatlich fortgeführte Behandlung mit 2 mg Aflibercept vor, bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen können notwendig sein (3). Dieses Behandlungsregime wurde im Rahmen der Zulassungserweiterung von Aflibercept durch die European Medicines Agency (EMA) festgelegt, unterscheidet sich jedoch von der Evidenz aus den Aflibercept-Zulassungsstudien: In den Studien COPERNICUS (4) und GALILEO (5) beim ZVV sowie VIBRANT (6) beim VAV wurden für Aflibercept sechs monatliche Injektionen bis Woche 20 untersucht.

Entsprechend der vorliegenden Evidenz wurde der Kontrollarm der Faricimab-Studien BALATON und COMINO mit sechs monatlichen Aflibercept-Injektionen bis Woche 20 aufgesetzt. Die in den Studien angewendete monatliche Dosierung bis Woche 20 ist erwiesen wirksam und von der Fachinformation von Aflibercept abgedeckt. Sie stellt somit einen konservativen Ansatz dar, um eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Verbesserung der Sehschärfe robust nachzuweisen.

Die Stellungnahme des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und der Retinologischen Gesellschaft e.V. (RG) verweist darauf, dass sämtliche Zulassungsstudien mit anti-VEGF-Präparaten mit sechs monatlichen intravitrealen operativen Medikamenteneingaben (IVOM) begonnen wurden (7). In den Studien GALILEO und VIBRANT zeigte sich über die dritte intravitreale (IVT)-Behandlung hinaus eine Verbesserung der Sehschärfe bis Monat sechs (5, 6). Auch die EMA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Faricimab beim RVV die sechsmalige monatliche Behandlung bis Woche 20 sowohl für den Kontrollarm (Aflibercept) als auch für den Verumarm (Faricimab) befürwortet, da dieses Behandlungsregime eine suboptimale Behandlung verhindere, insbesondere für Patienten mit dem höchsten Behandlungsbedarf (8).

#### Profitiert ein Großteil der Patienten in den Kontrollarmen der Faricimab-Zulassungsstudien von einer monatlichen Behandlung bis Woche 20?

Bezüglich des monatlichen Behandlungsschemas innerhalb der ersten 6 Monate wies der G-BA ferner darauf hin, dass im Dossier darzustellen sei, inwiefern dieses für einen Großteil der Patienten angezeigt war (2).

Die Wirksamkeitsdaten zur Bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) in den Studien BALATON (Patienten mit VAV) und COMINO (Patienten mit ZVV) zeigen, dass Patienten im Durchschnitt keinen zusätzlichen Nutzen aus weiteren monatlichen Dosen von Aflibercept über die ersten 3 Injektionen hinaus ziehen. So wiesen in beiden Studien mehr als 80 % der Patienten, die nach 6 Injektionen eine Visusverbesserung um  $\geq 15$  Buchstaben erreicht haben, diese bereits nach 3 Injektionen auf. Eine detaillierte Aufschlüsselung der Patientenanteile mit einer Visusverbesserung um  $\geq 15$  Buchstaben nach Studien und Anzahl der Injektionen befindet sich in Anhang 4-G.

#### Fazit:

Aus Sicht von Roche ist die monatliche Injektion von Aflibercept bis Woche 20 von der Fachinformation abgedeckt und entspricht einem konservativen Ansatz. Aufgrund der bereits nach 3 Injektionen erreichten Wirksamkeit von Aflibercept bei einem Großteil der Patienten stellt sie jedoch gemäß G-BA keine sachgemäße Umsetzung der ZVT dar.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Zur Benennung und Begründung für die Wahl der ZVT wurden über Literaturdatenbanken (Embase und MEDLINE) recherchierte Publikationen, die G-BA-Webseite und weitere Fachliteratur herangezogen sowie einschlägige Leitlinien bzw. Stellungnahmen identifiziert.

Verschiedene Informationen wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA entnommen (2).

Es wurden aktuelle Fachinformationen zu den einzelnen Wirkstoffen als Quellen genutzt. Welche medikamentösen Therapien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet darstellen, wurde vornehmlich anhand der als im Anwendungsgebiet relevant erachteten Leitlinien bzw. Stellungnahmen ermittelt. Anhand der

Webseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) wurde ermittelt, ob für die infrage kommenden Arzneimittel bereits ein patientenrelevanter Zusatznutzen festgestellt wurde.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand: Juli 2024; 2024.
2. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-107 Faricimab zur Behandlung des Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses: 2023-B-107; 2023.
3. Bayer AG. EPAR Eylea Product Information: ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS; 2023.
4. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*; 121(7):1414-1420.e1, 2014. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.027.
5. Korobelnik J-F, Holz FG, Roider J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*; 121(1):202–8, 2014. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.012.
6. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*; 123(2):330–6, 2016. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.035.
7. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur intravitrealen Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss. *Klin Monatsbl Augenheilkd*; 235(10):1165–77, 2018. doi: 10.1055/a-0731-8952.
8. EMA. Scientific Advice: Faricimab (RO6867461); 2020.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

#### Überblick über die Erkrankung

Das Makulaödem kann als Komplikation eines RVV auftreten und ist die häufigste Ursache für den Sehverlust nach einem RVV (1–3). In der Gutenberg-Gesundheitsstudie, einer populationsbasierten deutschen Kohortenstudie mit Patienten ab 35 Jahren ( $n > 15.000$ ), wiesen 25,4 % der RVV-Patienten ein RVV-bedingtes Makulaödem auf, welches die Sehfähigkeit einschränkte (4). Gemäß einer Studie aus Großbritannien an Patienten über 45 Jahren entwickelten 85 % innerhalb von zwei Monaten nach einem VAV und 75 % nach einem ZVV ein Makulaödem. Dadurch kam es bei 50 % der VAV-Patienten und bei 100 % der ZVV-Patienten zu einer Einschränkung der Sehfähigkeit (5).

#### Der retinale Venenverschluss

Der RVV ist nach der diabetischen Retinopathie die zweithäufigste Gefäßerkrankung der Netzhaut. Das RVV-bedingte Makulaödem gehört zusammen mit der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und dem diabetischen Makulaödem (DMÖ) zu den Hauptursachen für den Sehverlust eines erheblichen Teils der Weltbevölkerung, macht aber einen geringeren Anteil aus, als die anderen Erkrankungen (2, 6, 7). Die Prävalenz des RVV nimmt mit dem Alter zu. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung zwischen Männern und Frauen (8, 9). Die häufigste Ursache für einen RVV sind Thrombosen. Generell erhöhen jegliche Faktoren, welche zu einem verminderten venösen Abfluss führen oder das venöse Gefäßsystem schädigen, das Risiko für einen RVV. Folglich steht ein RVV in starkem Zusammenhang mit kardiovaskulären Komorbiditäten (10, 11).

Es gibt zwei Arten von RVV, die sich durch ihre Lokalisation unterscheiden. Ein RVV kann in einer retinalen Seitenvene (VAV) oder der zentralen Netzhautvene (ZVV) auftreten (siehe Abbildung 3-1) (12, 13). Ein VAV kommt etwa 5-mal so häufig vor wie ein ZVV (8, 9). Der VAV wirkt sich nur auf den Teil der Netzhaut aus, dessen Durchblutung durch die betroffene Vene abgeführt wird, während der ZVV das gesamte Venensystem der Netzhaut betrifft. In der Literatur wird zudem eine weitere Untergruppe des RVV beschrieben: Der hemiretinale Venenverschluss (HRVV). Der HRVV betrifft etwa die Hälfte der Netzhaut und wird aufgrund der Ähnlichkeit hinsichtlich des klinischen Bildes, der Pathogenese und der Komplikationen als Untergruppe des ZVV angesehen (12–14).

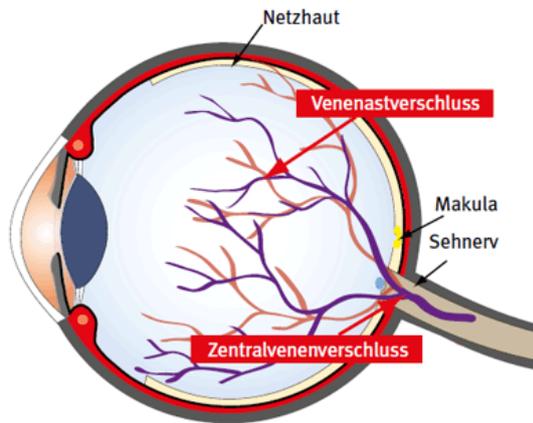


Abbildung 3-1: Schematischer Querschnitt des Auges mit Darstellung der wichtigsten Bestandteile

Quelle: (15)

### ***Das Makulaödem infolge eines RVV***

Durch den RVV steigt der Kapillardruck, wodurch vermehrt Flüssigkeit in die Netzhaut strömt. Dies führt zu einer Ansammlung von Gewebsflüssigkeit in der Netzhautmitte, dem Makulaödem, welches das Sehvermögen einschränkt und zu einem irreversiblen Sehverlust führen kann. In der Makula (siehe Abbildung 3-1) befinden sich besonders viele Sehzellen, so dass diese Region eine hohe Relevanz für das scharfe Sehen hat (6, 14, 16).

Die Verzerrung der Netzhautarchitektur, die durch das Makulaödem verursacht wird, führt zu einem Sehverlust und einer möglicherweise irreversiblen Sehbehinderung aufgrund von Narbenbildung, wenn die Erkrankung chronisch wird. Die akuten Auswirkungen von Makulaödem infolge eines RVV sind zumeist reversibel, wenn die Flüssigkeit spontan während des Krankheitsverlaufs oder als Reaktion auf eine Therapie resorbiert wird. Chronische Makulaödeme hingegen führen zu neuronalen Schäden in der Netzhaut und den Gliazellen, welche auch nach Abklingen des Makulaödems weiterhin fortbestehen (6, 17).

Der Schweregrad eines Makulaödems infolge eines RVV hängt zum einen von der Lokalisation des Verschlusses ab, weshalb ein VAV eine bessere Prognose hat als ein ZVV. Zum anderen wird der Schweregrad durch das Vorliegen retinaler Ischämien (verminderte Durchblutung der Netzhaut) beeinflusst (16, 18). Ein RVV kann leicht (nicht-ischämisch) oder schwerwiegend (ischämisch) ausgeprägt sein, ein nicht-ischämischer RVV kann in einen ischämischen RVV übergehen (13, 19). Die Ursache für die Entstehung von Ischämien bei RVV-Patienten ist bisher unklar (16).

## **Ätiologie, Risikofaktoren und Pathophysiologie**

### ***Ätiologie des RVV***

Ein RVV entsteht durch eine Obstruktion der Netzhautvenen und/ oder eine signifikante Verlangsamung des venösen Blutflusses. Die Ursachen können unterschiedlich sein und sind in der Regel eine Kombination aus drei Mechanismen: Kompression der Vene, Veränderungen der Gefäßwand und abnorme hämatologische Faktoren, die häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind (13, 20, 21). Es wird angenommen, dass durch die drei genannten Mechanismen Thrombosen entstehen, so dass sich ein RVV ausbildet. Darüber hinaus kann in selteneren Fällen eine Vaskulitis zu einem RVV führen (13, 16, 21).

### ***Risikofaktoren für die Entstehung eines RVV***

Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen. Dadurch erhöht sich auch das Risiko für einen RVV. Ein RVV wird insbesondere mit den Risikofaktoren für Arteriosklerose assoziiert, zu denen eine systemische arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus und eine Hyperlipidämie gehören (13, 16, 22). Lokale Augenerkrankungen, wie ein erhöhter Augeninnendruck, entzündliche Augenkrankheiten oder das Vorliegen eines Glaukoms haben sich zusätzlich als spezifische Risikofaktoren für einen ZVV erwiesen (16).

### ***Prognostische Faktoren bei einem RVV***

Es gibt unterschiedliche prognostische Faktoren für die Erhaltung/Wiederherstellung des Sehvermögens nach einem RVV, die sich zum Teil auch zwischen VAV und ZVV unterscheiden. Die wesentlichen Faktoren sind Alter, Geschlecht und ob die Patienten geraucht haben. Jüngere Patienten mit einem RVV haben generell eine bessere Prognose in Bezug auf das Sehvermögen als ältere Patienten. Männer haben nach einem VAV ein besseres Sehvermögen als Frauen. Patienten mit einem ZVV haben ein besseres Sehvermögen, wenn sie nie geraucht haben. Außerdem spielt die Dauer der Erkrankung eine Rolle, was die Relevanz einer frühzeitigen Therapie verdeutlicht: Bei einer Dauer von weniger als drei Monaten hatten Patienten mit einem VAV ein signifikant besseres Sehvermögen (23).

### ***Pathophysiologie des Makulaödems infolge eines RVV***

Der RVV resultiert in einem Anstieg des Kapillardrucks. Um den Druck auszugleichen, erhöht sich die Durchlässigkeit der Kapillaren, wodurch vermehrt Flüssigkeit und Blut in die Netzhaut einströmen. Außerdem führt der Verschluss der Vene aufgrund des lokal erniedrigten Sauerstoffgehalts zu einer erhöhten Produktion des VEGF. Dadurch wird die Durchlässigkeit der Kapillaren in der Netzhaut weiter erhöht. Als Folge der gesteigerten Durchlässigkeit kommt es zur Ausbildung eines Makulaödems. Die Flüssigkeit in den extrazellulären Räumen der Netzhaut stört die normale Anatomie und kann durch mechanische Kompression zu einer Degeneration der Netzhaut führen. Makulaödeme sind die häufigste Ursache für Sehstörungen bei RVV und VEGF ist ein Hauptfaktor für die Ausbildung der Makulaödeme. Neben VEGF haben auch andere Faktoren, insbesondere Angiopoietine, Endotheline oder der Nervenwachstumsfaktor Einfluss auf die Entstehung von Makulaödem (6, 14, 24, 25). Die Angiopoietine Ang-1 und Ang-2 spielen eine Schlüsselrolle in der Gefäßhomöostase, der Angiogenese und der Permeabilität der Gefäße. Ang-2 wirkt unter pathologischen Bedingungen

destabilisierend auf das Gefäß und macht es damit anfälliger für die Auswirkungen von VEGF. Im Vergleich zu anderen retinalen Gefäßerkrankungen sind die Konzentrationen von VEGF und Ang-2 im Glaskörper beim RVV am höchsten (24, 26, 27).

Das Makulaödem stellt die Hauptursache für eine Verminderung des Sehvermögens nach einem RVV dar (2, 3, 28). Um strukturelle Veränderungen der Netzhaut und der Gliazellen sowie eine irreversible Schädigung des Sehvermögens zu vermeiden, ist eine frühzeitige und effektive Behandlung des Makulaödems infolge eines RVV essenziell (2, 6, 17).

### ***Klinisches Bild und Verlauf***

Das Hauptsymptom bei Patienten mit Makulaödem infolge eines RVV ist ein schmerzloser Sehverlust, der sich in der Regel im Laufe von Stunden bis Tagen entwickelt. Der Sehverlust kann Teile des Gesichtsfeldes oder das komplette Gesichtsfeld betreffen - je nach Lokalisation des Ödems (29, 30). Die ersten Symptome des Makulaödems infolge eines VAV sind Störungen im Gesichtsfeld und verschwommenes Sehen, während ein Makulaödem infolge eines ZVV typischerweise mit einem kompletten Sehverlust auf einem Auge einhergeht (30, 31). Die Einschränkung des Sehvermögens kann entweder reversibel oder permanent sein. Permanente Einschränkungen des Sehvermögens treten dann auf, wenn es durch ein persistierendes Makulaödem zu irreversiblen Schäden in der Netzhaut kommt (2).

Makulaödeme infolge eines RVV können zu unterschiedlichen Einschränkungen im Sehvermögen führen (2, 6, 17):

- Beeinträchtigung des zentralen Sehens (Fern- und Nah-Sehen)
- Beeinträchtigung des räumlichen Sehens (Stereopsis)
- Verzerrung von Proportionen (Metamorphopsie, Mikropsie)
- Gesichtsfeldausfall, der das zentrale Gesichtsfeld betrifft (Zentralskotom)
- Gestörte Wahrnehmung von Farben und Kontrasten
- Leseschwierigkeiten (2, 6, 17)

Patienten mit einem Makulaödem infolge eines ZVV zeigen ohne Behandlung in der Regel eine deutlich stärkere Verschlechterung des Sehvermögens, welche im Laufe der Zeit oft weiter fortschreitet. Die Prognose ist abhängig vom Perfusionsstatus der Netzhaut sowie vom Vorliegen von Ischämien und Neovaskularisationen (32–34).

### ***Diagnostik***

Die Methoden zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des Makulaödems infolge eines RVV sind etabliert und für die Therapieentscheidungen relevant.

In einer gemeinsamen Stellungnahme aus dem Jahr 2018 zur „Intravitrealen Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss“ geben der Berufsverband der

Augenärzte in Deutschland (BVA), die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und die Retinologische Gesellschaft Empfehlungen für die Diagnose eines Makulaödems infolge eines RVV (35). Dabei stehen die folgenden Untersuchungen im Zentrum (35):

- Bestimmung des bestkorrigierten Visus (BCVA)
- Untersuchung auf Rubeosis iridis (verstärkte Proliferation der Blutgefäße in Iris und Kammerwinkel) in Miosis (verengte Pupille) (insbesondere bei ZVV)
- Beurteilung der gesamten Netzhaut in Mydriasis
- Bewertung der zentralen Subfelddicke (CST, Central Subfield Thickness)
- Augeninnendruckmessung

Die optische Kohärenztomographie (OCT) wird als häufigstes bildgebendes Verfahren bei RVV eingesetzt und kann zusammen mit der OCT-Angiographie zur Diagnose, Stadieneinteilung und Beobachtung des Makulaödems infolge eines RVV verwendet werden. Mittels OCT kann das Vorhandensein eines Makulaödems bestätigt und eine quantitative Bewertung vorgenommen werden (10, 31).

### ***Therapie***

Nach der Diagnosestellung sollte die Behandlung des Makulaödems infolge eines RVV standardmäßig mit einer IVT-Injektion von VEGF-Inhibitoren möglichst zeitnah, aber spätestens innerhalb von 14 Tagen erfolgen (31, 35). Begleitend zur IVT-Behandlung werden wiederholt Untersuchungen durchgeführt. Die deutschen Fachgesellschaften empfehlen zunächst monatliche Kontrollen für mindestens sechs Monate nach den ersten 3 Injektionen. Dabei soll anhand von Status des Ödems (OCT und ggf. Fundus-Floureszenz-Angiographie [FFA]), BCVA und CST über die Gabe weiterer IVT-Injektionen entschieden werden (31, 35–37).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Für das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die Zielpopulation von Faricimab erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV) (38).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten

Aktuell existiert keine Therapie, um die Durchblutung nach einem RVV direkt zu verbessern. Stattdessen konzentriert sich die Behandlung darauf, die Komplikationen des RVV zu minimieren, um die Einschränkungen des Sehvermögens durch Makulaödem und Neovaskularisation zu verringern (10, 39).

Durch RVV ausgelöste Makulaödeme werden heute standardmäßig mit einer IVT-Injektion von VEGF-Inhibitoren behandelt (31, 35). Da diese Therapie VEGF direkt hemmt und somit auf die zugrundeliegende Pathogenese von Makulaödem bei RVV abzielt, ist sie hoch wirksam und stellt einen erheblichen Fortschritt im Anwendungsgebiet dar (39, 40). Derzeit sind zwei Anti-VEGF-Wirkstoffe von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung des Makulaödems beim RVV zugelassen: Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA) und Aflibercept (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY, USA, und Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Deutschland). Die zugelassenen Präparate zeigen eine hohe Wirksamkeit in der Behandlung von Makulaödem infolge von RVV, insofern eine lückenlose Therapie erfolgt (12, 31). Die Behandlung führt in der Regel zu einem Auflösen des Makulaödems und damit einer deutlichen Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe, sofern die Behandlungsintervalle eingehalten werden. Ein früher Beginn der Therapie (innerhalb von drei Monaten nach Diagnose des RVV) wird mit der größten Verbesserung der BCVA assoziiert, die Behandlung muss allerdings meistens langfristig erfolgen (12, 31).

Die deutschen Fachgesellschaften empfehlen in ihrer Stellungnahme zunächst die Gabe von 3 monatlichen Injektionen mit einem VEGF-Inhibitor. Sollte danach weiterhin akuter Behandlungsbedarf bestehen, wird eine erneute Serie von 3 monatlichen Injektionen empfohlen. Ab dem 7. Behandlungsmonat kann auf das Pro-Re-Nata-Regime oder das Treat-and-Extend (T&E)-Regime umgestellt werden. Das Pro-Re-Nata Regime sieht eine Behandlung mit weiteren Serien mit drei Injektionen bis zum Monat 12 vor, worauf Serien von ein bis 3 Injektionen im weiteren Verlauf folgen. Dabei wird weiterhin monatlich kontrolliert und bei Bedarf injiziert. Beim T&E-Regime erfolgt bei jedem Patientenbesuch eine Kontrolle und eine Injektion, anhand der Befunde können die Injektionsintervalle aber ausgedehnt oder gekürzt werden. Obwohl internationale und nationale Empfehlungen für die Verlängerung anhand der Regime existieren, gibt es noch keine Ergebnisse aus prospektiven Studien, welche die Wirksamkeit von festen Intervallen mit dem Pro-Re-Nata-Regime oder dem T&E-Regime

direkt vergleichen (35). Auch in der Fachinformation zu Aflibercept (VEGF-Inhibitor) wird zur Behandlung des Makulaödems infolge eines RVV auf das T&E-Regime verwiesen, es liegen aber wenig Daten vor, um auf die Länge der Intervalle schließen zu können (41).

Die Gesamtdauer einer Therapie ist nicht absehbar. Dies hängt damit zusammen, dass sich in einem Teil der Fälle ein eher chronischer Krankheitsverlauf mit rezidivierendem oder persistierendem Makulaödem zeigt, der bis hin zum vollständigen Sehverlust führen kann (42). Etwa die Hälfte der Patienten mit VAV und 56-75 % der Patienten mit ZVV benötigen auch noch über fünf Jahre nach Behandlungsbeginn weiterhin Injektionen.

### **Ungedeckter therapeutischer Bedarf**

Aufgrund des hohen Risikos zur Entstehung von Komplikationen ist es von hoher Relevanz, einen RVV frühzeitig zu diagnostizieren und ein Makulaödem als zentrale Komplikation des RVV und etwaige Neovaskularisationen sofort zu behandeln, um so die bestmöglichen klinischen Ergebnisse erzielen zu können (39). Bei den meisten Patienten mit RVV sind über viele Jahre hinweg häufige IVT-Injektionen erforderlich, um das Ödem zu kontrollieren und es ist schwierig für Patienten, die für optimale Ergebnisse erforderliche Besuchs- und Injektionshäufigkeit beizubehalten (12). Überdurchschnittliche Verbesserungen des Visus können nur mit einer mittleren Injektionszahl von 9 (Spanne 7,1–11,8) Injektionen im ersten Jahr erreicht werden. Bei weniger häufigen Injektionen werden mit den bisher zugelassenen Wirkstoffen in der Regel schlechtere Ergebnisse erzielt (35). In einer Langzeitstudie zum Vergleich des Versorgungsalltags von RVV-Patienten in Deutschland, Australien, Griechenland und Schweden lag die Anzahl der Injektionen im ersten Jahr im Durchschnitt bei 2,8–6,6 Injektionen (43). In der nicht-interventionellen OCEAN-Studie wurden RVV-Patienten in Deutschland (n = 744) im Durchschnitt mit 5 Injektionen Ranibizumab im ersten Jahr therapiert. Diese Anzahl liegt deutlich unter der Anzahl der Injektionen (7–11) in den klinischen Studien zu Ranibizumab (44).

Weitere Daten zeigen, dass die Notwendigkeit einer häufigen IVT-Applikation der VEGF-Inhibitoren mit einer unzureichenden Therapieadhärenz verbunden sein kann, was zu tendenziell schlechteren therapeutischen Ergebnissen im Sehvermögen führt (45). Gründe dafür können Zeitmangel oder Abneigung gegen die Injektionen sein (46, 47).

Langwierige Behandlungspläne stellen nicht nur eine hohe Belastung für Patienten und Angehörige dar, sondern auch für das medizinische Fachpersonal und das Gesundheitssystem. Somit besteht ein hoher Bedarf an länger wirkenden Therapien mit der Möglichkeit zur Verlängerung der Behandlungsintervalle, um die Häufigkeit der Injektionen und die daraus resultierende Belastung der Patienten zu reduzieren. Länger wirksame Therapien bieten die Möglichkeit, Patienten so zu entlasten, dass eine hohe Therapieadhärenz erreicht werden kann (46–48). Auch die Möglichkeit zur Flexibilisierung des Therapieregimes kann sich auf die Therapieadhärenz förderlich auswirken.

### **Deckung des Bedarfs durch Faricimab**

Faricimab ist der erste bispezifische Antikörper zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV, der neben

VEGF-A auch Ang-2 bindet. VEGF-A und Ang-2 wirken synergistisch bei der Destabilisierung des Gefäßsystems der Netzhaut. Faricimab hat durch seinen bispezifischen Wirkmechanismus eine gefäßstabilisierende Wirkung. Dies kann zur Reduktion der Inflammation beitragen, die für die Pathophysiologie des Makulaödems eine zentrale Rolle spielt. Aus den Analysen der Zulassungsstudien BALATON (Patienten mit VAV) und COMINO (Patienten mit ZVV) geht hervor, dass unter Therapie mit Faricimab eine Verlängerung der Behandlungsintervalle möglich ist (38, 49). Mit Faricimab steht den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet damit eine innovative Therapie zur Verfügung, die bei guter Wirksamkeit und Sicherheit adaptive Therapieintervalle und damit eine Möglichkeit zur Reduktion der Häufigkeit der IVT-Injektionen schafft. Auch eine Flexibilisierung und somit patientenorientierte Ausrichtung des Therapieregimes ist mit Faricimab möglich, da das situativ optimale Behandlungsintervall basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten auf Intervalle zwischen vier und 16 Wochen angepasst werden kann (38). Die Möglichkeit zur Verlängerung und Flexibilisierung des Behandlungsintervalls kann die Barriere zur Inanspruchnahme weiterer Behandlungen senken und somit dazu beitragen, die Adhärenz der therapierten Patienten aufrechtzuerhalten, was langfristig mit einem positiven Effekt auf das Therapieergebnis einhergehen kann.

### **Fazit**

In der Gesamtschau besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenwärtig ein ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen Behandlungsmethoden, die längere und flexibilisierte Behandlungsintervalle bieten und damit im klinischen Alltag die Bedürfnisse der Patienten nach einem geringeren und individualisierten injektionsbedingten Behandlungsaufwand erfüllen. Durch die unter Therapie mit Faricimab entstehenden Möglichkeiten zur Reduktion der Häufigkeit erforderlicher IVT-Injektionen und zur Variabilisierung des Therapieschemas kann die Therapieadhärenz von Patienten gesteigert werden. Dies kann sich positiv auf die Aufrechterhaltung des Behandlungserfolges auswirken und dadurch dazu beitragen, einen langfristigen Erhalt der Sehkraft zu erreichen.

### **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 3.2.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Das Anwendungsgebiet von Faricimab (Vabysmo®) lautet wie folgt: Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV) (RVV) (38).

Der RVV ist eine Netzhauterkrankung, bei der sich infolge einer Venenblockade Gewebsflüssigkeit ansammelt (Makulaödem), die zu einem Visusverlust führen kann. Die Blockade kann einen Venenast (VAV) oder die Zentralvene (ZVV) betreffen. Selten kann auch ein HRVV auftreten. Er wird aufgrund der Ähnlichkeit hinsichtlich des klinischen Bildes, der Pathogenese und der Komplikationen dem ZVV zugeordnet (12–14).

Das oben beschriebene Anwendungsgebiet ist definiert durch das Vorliegen eines Makulaödems, das sich infolge aller Formen des RVV ausprägen kann. Da für Deutschland keine bundesweiten epidemiologischen Daten zur Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Daten zur Inzidenz und Prävalenz zunächst auf den RVV insgesamt.

Zur besseren Lesbarkeit werden die in den nachfolgenden Kapiteln 3.2.3 bis 3.2.5 berichteten Anteilswerte auf eine Nachkommastelle und die Rechenergebnisse auf ganze Zahlen gerundet dargestellt. Im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit exakten Werten gerechnet.

### **Epidemiologische Daten für Deutschland**

Der RVV ist eine häufige retinale Gefäßerkrankung, dennoch liegen für Deutschland nur sehr wenige epidemiologische Daten vor (18, 39, 50). Bezüglich der Inzidenz des RVV finden sich keine verlässlichen Daten für Deutschland. Übersichtsarbeiten aus anderen Ländern legen aber nahe, dass epidemiologische Daten zum RVV zu einem gewissen Maß vergleichbar sind (51–54). In einer globalen Metaanalyse mit 22 Studien und Personen von 30 - 89 Jahren lag die 5-Jahres-Inzidenz des RVV bei 0,86 % (95 % KI = 0,70–1,07) und 10-Jahres-Inzidenz bei 1,63 % (95% KI = 1,38–1,92) (9). Diese Angaben sind vergleichbar mit denen einer australischen Studie mit über 3.500 Personen ab 49 Jahren, die eine 5-Jahres-Inzidenz von 1,0 % und eine 10-Jahres-Inzidenz von 1,6 % ermittelte (55). Auch eine US-amerikanische Studie mit über 4.000 Personen ab 43 Jahren zeigte Ergebnisse in einer entsprechenden Größenordnung: eine 5-Jahres-Inzidenz von 0,8 % und 15-Jahres-Inzidenz von 2,3 % (56). Zwei Studien aus Asien ergaben leicht höhere Inzidenzen: In einer japanischen Studie mit über 1.300 Personen ab 40 Jahren betrug die 9-Jahres-Inzidenz 2,0 % (57). Eine chinesische Studie mit knapp 2.700 Personen ab 40 Jahren ermittelte eine 10-Jahres-Inzidenz von 1,9 % (58).

Einige wenige Quellen machen Angaben zur Prävalenz des RVV, bezogen auf einen 1 Jahreszeitraum, in Deutschland und Europa. Die Gutenberg-Gesundheitsstudie, eine populationsbasierte Kohortenstudie mit mehr als 15.000 Personen zwischen 35 und 74 Jahren, ermittelte eine Prävalenz von 0,4 % (4). Diese Angabe wird gestützt durch eine dänische, landesweite, registerbasierte Kohortenstudie mit Personen ab 40 Jahren, die eine Prävalenz von 0,37 % auswies (59). Die Prävalenz in einem globalen Review mit rund 69.000 Patienten aus Europa, Asien, Australien und den USA befand sich mit 0,44 % in einer ähnlichen Größenordnung (8). In einer Metaanalyse europäischer Studien von mehr als 25.000 Personen

ab 55 Jahren wurde 0,7 % ermittelt (50). Die oben bereits erwähnte globale Metaanalyse von 22 Studien ergab eine leicht höhere Prävalenz von 0,77 % bei Personen zwischen 30 und 89 Jahren (9).

Mehrere Populations- und Kohortenstudien sowie verschiedene Übersichtsarbeiten konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern ermitteln (18, 44, 54, 60, 61). So auch in der Gutenberg-Gesundheitsstudie, bedingt durch die niedrigen Fallzahlen, obwohl die nach Alter adjustierte Prävalenz bei Männern (0,52 %) fast doppelt so hoch war wie bei Frauen (0,29 %) (4). Der Zusammenhang von Alter und Prävalenz hingegen war in allen Untersuchungen signifikant. Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz nehmen unabhängig vom Geschlecht mit dem Alter zu (4, 8, 9, 18, 62). Weitere signifikante Faktoren waren Bluthochdruck und Vorhofflimmern (59).

Bei einem RVV können visusbedrohende Komplikationen auftreten, von denen die häufigste die Entstehung eines Makulaödems ist (18, 63–65). In der bereits beschriebenen Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde der Visus der teilnehmenden RVV-Patienten bestimmt. Ab einer Sehschärfe (logMAR) größer/gleich 0,5 kann von einer moderaten Beeinträchtigung des Visus ausgegangen werden (Tabelle 3-1). In der Gutenberg-Studie waren 25,4 % betroffen (4, 66). In einer retrospektiven Analyse mit 228 RVV-Patienten aus vier deutschen ophthalmologischen Zentren zur Versorgung von RVV-Patienten wurde die Verordnung von Medikationen zur Behandlung eines Makulaödems ausgewertet: 25,1 % erhielten ein entsprechendes Medikament (61, 66).

Tabelle 3-1: Kategorien des Visus

Bereiche des Visusverlusts		Sehschärfe - logMAR		
<b>(Nahezu) Normaler Visus</b>	Range des normalen Visus	-0,2		
		-0,1		
		0		
		0,1		
	Milde Visusbeeinträchtigung (nahezu normaler Visus)	0,2 0,3 0,4 0,5		
<b>Geringer Visus</b>	Moderate Visusbeeinträchtigung	0,6 0,7 0,8 0,9		
		Starke Visusbeeinträchtigung	1,0 1,1 1,2 1,3	
			Sehr schwere Visusbeeinträchtigung	1,4 1,5 1,6 1,7
				<b>(Nahezu) Erblindung</b>
	Erblindung		2,0	
	Abkürzungen: MAR = minimum angle of resolution; logMAR = dekadischer Logarithmus des MAR			
	Quelle: (67)			

### Modellierung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet

Das Anwendungsgebiet von Faricimab umfasst erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems. Für deren Abschätzung (= Zielpopulation) im Einreichungsjahr des Dossiers lagen jedoch keine Daten für Deutschland vor. Daher wurde ein epidemiologisches Modell erstellt. Da es sich bei einer Zielpopulation prinzipiell um eine Einjahresprävalenz handelt, wurde ein prävalenzbasiertes Modell gewählt. Alle Zahlen, die nicht direkt der referenzierten Literatur entnommen werden konnten, wurden eigens berechnet und sind in einer Excel-Datei als Quelle hinterlegt (66). Das Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells ist in Abbildung 3-2 gezeigt.

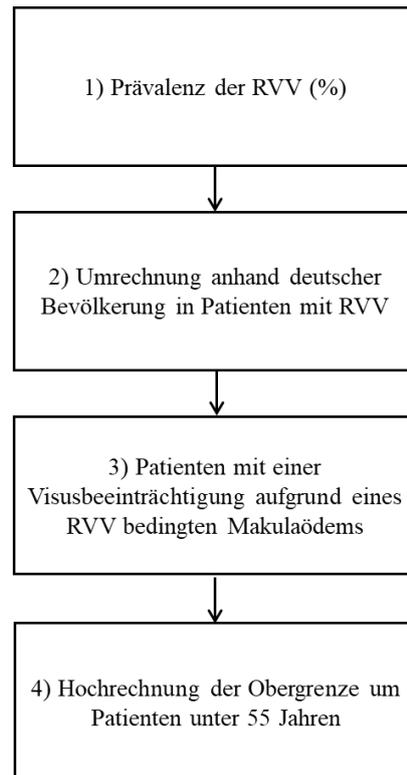


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

Abkürzungen: RVV = Retinaler Venenverschluss

Nachfolgend wird eine Spanne der Zielpopulation geschätzt, um der qualitativen Unsicherheit aufgrund unterschiedlicher epidemiologischer Quellen Rechnung zu tragen. Wenn altersgruppen- und geschlechtsspezifische epidemiologische Daten verfügbar waren, wurde die Zielpopulation nach Altersgruppe und Geschlecht getrennt berechnet und aufsummiert. Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (66).

#### Grundsätzliche vereinfachende Modellannahme

- Der Modellparameter Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems wurde anhand zweier unterschiedlicher Variablen operationalisiert, nämlich der Verordnung von Medikamenten zu deren Behandlung und der Visusmessung. Die entsprechenden Daten sind unterschiedlichen Studien entnommen worden und sind dennoch ähnlich hoch. Daher wurde angenommen, dass auch Verordnungsdaten die Visusbeeinträchtigung im Modell hinreichend gut abbilden können.

- Der Verschluss einer Netzhautvene ist meist einseitig. In 5–12 % aller Fälle können jedoch auch beide Augen betroffen sein (4, 44). Dieser Aspekt wurde zwecks Modellvereinfachung nicht berücksichtigt.

### **Ad (1) Prävalenz des RVV**

Für die Bestimmung der Prävalenz des RVV in Deutschland im Einreichungsjahr des Dossiers wurden ausschließlich Daten aus Publikationen mit Studienteilnehmern aus Deutschland herangezogen: Die nach Alter gewichtete altersgruppen- und geschlechtsspezifische Prävalenz der eingangs beschriebenen Gutenberg-Gesundheitsstudie ist in Tabelle 3-2 gezeigt (4). Diese liefert wiederum die Datenbasis für Deutschland in der Metaanalyse europäischer Studien (50), die jedoch nur die Prävalenz des RVV in der Bevölkerung ab 55 Jahren ausweist.

Tabelle 3-2: Prävalenz (%) des RVV in Deutschland und Europa

<b>Studiename Autor, Jahr Land</b>	<b>Studie und Studienteilnehmer</b>	<b>Prävalenz (%)</b>
<b>Gutenberg- Gesundheitsstudie Ponto et al. (2015) (4) Deutschland</b>	Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine unizentrische prospektive populationsbezogene Kohortenstudie und mit 15.010 zufällig ausgewählten Personen aus Mainz und dem Bezirk Mainz-Bingen eine der größten lokalen Gesundheitsstudien der Welt. Sie wird seit April 2007 auf Initiative der Präventiven Kardiologie und Medizinischen Prävention am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren zum Untersuchungszeitraum zwischen 35 und 74 Jahre alt. Gezeigt werden hier die nach Alter gewichteten relativen und absoluten Häufigkeiten des RVV, nach Altersgruppe und Geschlecht.	<p>Frauen</p> <p>0,07 % (35–44 Jahre, n = 1,3) 0,05 % (45–54 Jahre, n = 1,0) 0,37 % (55–64 Jahre, n = 5,2) 0,84 % (65–74 Jahre, n = 11,3)</p> <p>Männer</p> <p>0,33% (35–44 Jahre, n = 6,3) 0,34 % (45–54 Jahre, n = 6,7) 0,60 % (55–64 Jahre, n = 8,0) 1,01 % (65–74 Jahre, n = 12,1)</p>
<b>Metaanalyse europäischer Studien Li et al. (2019) (50) Europa</b>	Prävalenz (zusammengefasster zufälliger Effekt) anhand eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse zur Epidemiologie des RVV nach MOOSE. Eingeschlossen waren 4 epidemiologische Studien mit 25.002 Teilnehmern aus Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, Spanien, den Niederlanden und Norwegen ab 55 Jahren. In der Studie wurden keine altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Häufigkeiten ausgewiesen.	<p>Frauen und Männer</p> <p>0,70 % (55+ Jahre, n = 175)</p>
Abkürzungen: RVV = Retinaler Venenverschluss; MOOSE = Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology		

**Ad (2) Prognose der Patienten mit RVV**

Die Prognose der Patienten mit RVV erfolgte auf Basis der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (68). Hier wurde die Variante 2 mit einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos, nach Altersjahren, gewählt, die auch das Robert Koch-Institut zur Prognose von epidemiologischen Kennzahlen verwendet (69). Die Gruppierung der Bevölkerung analog der Prävalenz in Tabelle 3-2 ergab die Bevölkerungszahlen nach Altersgruppe und Geschlecht in Tabelle 3-3. Demzufolge leben in Deutschland in 2024 44.401.300 Personen (22.514.400 Frauen und 21.886.900), die zwischen 35 und 74 Jahre alt sind bzw. 32.289.300 Personen, die 55 Jahre und älter sind.

Tabelle 3-3: Bevölkerung in Deutschland in 2024

<b>Geschlecht</b>	<b>Altersgruppe</b>	<b>Bevölkerung*</b>
<b>Frauen</b>	35–44 Jahre	5.536.500
	45–54 Jahre	5.181.700
	55–64 Jahre	6.620.800
	65–74 Jahre	5.175.400
<b>Männer</b>	35–44 Jahre	5.633.900
	45–54 Jahre	5.118.000
	55–64 Jahre	6.510.600
	65–74 Jahre	4.624.400
<b>Frauen und Männer</b>	55+ Jahre	32.289.300
*15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2L2W2), Statistisches Bundesamt (68) Abkürzungen: RVV = Retinaler Venenverschluss		

Die Multiplikation der Prävalenz (%) des RVV in Deutschland aus Tabelle 3-2, nach Altersgruppe und Geschlecht, mit der Referenzbevölkerung in Tabelle 3-3 ergab die Patienten mit RVV (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Patienten mit RVV in Deutschland in 2024

Studienname Autor, Jahr Land	Geschlecht	Altersgruppe	Patienten mit RVV
<b>Gutenberg- Gesundheitsstudie</b>	Frauen	35–44 Jahre	3.876 (0,07 % <sup>a</sup> * 5.536.500 <sup>c</sup> )
		45–54 Jahre	2.591 (0,05 % <sup>a</sup> * 5.181.700 <sup>c</sup> )
		55–64 Jahre	24.497 (0,37 % <sup>a</sup> * 6.620.800 <sup>c</sup> )
		65–74 Jahre	43.473 (0,84 % <sup>a</sup> * 5.175.400 <sup>c</sup> )
<b>Ponto et al. (2015) (4)</b>  <b>Deutschland</b>	Männer	35–44 Jahre	18.592 (0,33 % <sup>a</sup> * 5.633.900 <sup>c</sup> )
		45–54 Jahre	17.401 (0,34 % <sup>a</sup> * 5.118.000 <sup>c</sup> )
		55–64 Jahre	39.064 (0,60 % <sup>a</sup> * 6.510.600 <sup>c</sup> )
		65–74 Jahre	46.706 (1,01 % <sup>a</sup> * 4.624.400 <sup>c</sup> )
	Frauen und Männer	35–74 Jahre	<b>196.200</b>
<b>Metaanalyse europäischer Studien</b> <b>Li et al. (2019) (50)</b> <b>Europa</b>	Frauen und Männer	55+ Jahre	<b>226.025</b> (0,70 % <sup>b</sup> * 32.289.300 <sup>c</sup> )
a: Gutenberg-Gesundheitsstudie, Ponto et al. (2015) (4) b: Metaanalyse europäischer Studien, Li et al. (2019) (50) c: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2L2W2) (68) Abkürzungen: RVV = Retinaler Venenverschluss			

Die altersgruppen- und geschlechtsspezifische Prognose, basierend auf den Ergebnissen der Gutenberg-Gesundheitsstudie von Ponto et al., ergaben in der Summe **196.200** Patienten (74.437 Frauen und 121.763 Männer). Basierend auf der Metaanalyse europäischer Studien von Li et al. ergaben sich **226.025** Patienten mit RVV in Deutschland in 2024.

### ***Ad (3) Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems***

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems. Zu deren Bestimmung konnten anhand einer Handsuche (Schneeballsystem) Daten aus zwei epidemiologischen Studien mit Teilnehmern aus Deutschland identifiziert werden (siehe Tabelle 3-5). In der multizentrischen retrospektiven Auswertung von Patientenakten aus Deutschland, Frankreich und Italien zwischen 2003 und 2007 von Augustin et al. (2012) wurde 13 von 48 Patienten mit ZVV und 12 von 50 Patienten mit VAV eine Medikation zur Behandlung eines Makulaödems verordnet (61, 66). Auch wenn bei Augustin et al. der Visus nicht aufgeführt ist, kann davon ausgegangen werden, dass bei 25,1 % (25/98) ein behandlungsbedürftiges Makulaödem und damit eine Visusbeeinträchtigung vorlag. Der Visusmessung der Gutenberg Gesundheitsstudie von Ponto et al. zufolge hatten 25,4 % der Patienten einen Visus von mindestens 0,5 (logMAR), was eine mindestens moderate Visusbeeinträchtigung unterstellt (siehe Tabelle 3-1) (67).

Tabelle 3-5: Häufigkeit (%) einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems

Studiename Autor, Jahr	Kriterium	Subgruppe	Studienteilnehmer	Häufigkeit
<b>Augustin et al. (2012)</b> (61)	mit ophthalmologischer Medikation und Medikation für ein Makulaödem	ZVV	13	<b>25,1 %</b> ((13+12)/98)
		VAV	12	
		RVV	98	
<b>Gutenberg- Gesundheitsstudie</b> <b>Ponto et al. (2015) (4)</b>	Visus ≥ 0,5 logMAR	ZVV	5	<b>25,4 %</b> ((5+10)/59)
		VAV	10	
		RVV	59	
Abkürzungen: ZVV = Zentralvenenverschluss; VAV = Venenastverschluss; RVV = Retinaler Venenverschluss				

Um der qualitativen Unsicherheit aufgrund unterschiedlicher Datenquellen Rechnung zu tragen, wurde die Spanne der Zielpopulation maximiert, indem die niedrigere Schätzung der Patienten mit RVV, basierend auf der Gutenberg-Studie (Tabelle 3-4) mit dem niedrigeren Anteil an Patienten mit Visusbeeinträchtigung, basierend auf Augustin et al. aus Tabelle 3-5 multipliziert wurde. Entsprechend wurde mit Schätzung einer Obergrenze verfahren. Die resultierende Spanne der Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems ist in Tabelle 3-6 gezeigt.

Tabelle 3-6: Anzahl Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems in Deutschland in 2024

Studienname Autor, Jahr Land	Geschlecht	Altersgruppe	Anzahl Patienten
<b>Gutenberg-Gesundheitsstudie</b>	Frauen	35–44 Jahre	974 (25,1 % <sup>b</sup> * 3.876 <sup>a,c</sup> )
		45–54 Jahre	651 (25,1 % <sup>b</sup> * 2.591 <sup>a,c</sup> )
		55–64 Jahre	6.157 (25,1 % <sup>b</sup> * 24.497 <sup>a,c</sup> )
		65–74 Jahre	10.926 (25,1 % <sup>b</sup> * 43.473 <sup>a,c</sup> )
		35–74 Jahre	18.708 (25,1 % <sup>b</sup> * 74.437 <sup>a,c</sup> )
<b>Ponto et al. (2015) (4)</b> <b>Deutschland</b>	Männer	35–44 Jahre	4.673 (25,1 % <sup>b</sup> * 18.592 <sup>a,c</sup> )
		45–54 Jahre	4.373 (25,1 % <sup>b</sup> * 17.401 <sup>a,c</sup> )
		55–64 Jahre	9.818 (25,1 % <sup>b</sup> * 39.064 <sup>a,c</sup> )
		65–74 Jahre	11.738 (25,1 % <sup>b</sup> * 46.706 <sup>a,c</sup> )
		35–74 Jahre	30.602 (25,1 % <sup>b</sup> * 121.763 <sup>a,c</sup> )
	Frauen und Männer	35–74 Jahre	<b>49.309</b> (25,1 % <sup>b</sup> * 196.200 <sup>a,c</sup> )
<b>Metaanalyse europäischer Studien</b> <b>Li et al. (2019) (50)</b> <b>Europa</b>	Frauen und Männer	55+ Jahre	<b>57.476</b> (25,4 % <sup>c</sup> * 226.025 <sup>a,d</sup> )
a: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2L2W2), Quelle: Statistisches Bundesamt (68)			
b: Augustin et al. (2012) (61)			
c: Gutenberg-Gesundheitsstudie, Ponto et al. (2015) (4)			
d: Metaanalyse europäischer Studien, Li et al. (2019) (50)			
Abkürzungen: RVV = Retinaler Venenverschluss			

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells werden somit **49.309–57.476** Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems in Deutschland in 2024 geschätzt (Tabelle 3-6).

#### **Ad (4) Hochrechnung der Obergrenze um Patienten unter 55 Jahren**

Da die Obergrenze (57.476) lediglich Patienten ab 55 Jahren umfasst, könnte eine Unterschätzung der Zielpopulation vorliegen. Eine Generalisierung der Prävalenz bei Li et al. auf jüngere Patienten würde wiederum zu einer Überschätzung führen, da der Gutenberg-Studie zufolge der RVV bei den unter 55-Jährigen viel seltener vorkommt (Tabelle 3-2). Um einer Unterschätzung der Obergrenze zu begegnen, wurden daher die 35–54-jährigen Patienten aus Tabelle 3-6, basierend auf der Gutenberg-Gesundheitsstudie von Ponto et al., auf die Obergrenze hinzuaddiert. Somit ergaben sich weitere 10.671 Patienten (974 + 651 Frauen und 4673 + 4373 Männer) und damit eine hochgerechnete Obergrenze von 68.147 Patienten (10.671 + 57.476). Die Zielpopulation umfasst somit **49.309–68.147** Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems in Deutschland in 2024, die für eine Behandlung mit Faricimab in Frage kommen.

### Zusammengefasster Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die Prävalenz (%) des RVV anhand zweier epidemiologischer Studien bestimmt. Deren Multiplikation mit einer nach Alter und Geschlecht entsprechenden Gruppierung der deutschen Bevölkerung im Jahr 2024 ergaben die Fallzahlen des RVV in Deutschland im selben Jahr (196.200–226.025). Bei 25,1–25,4 % lag eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems vor (49.309–57.476). Eine anschließende Hochrechnung der Obergrenze um 35–54 Jahre alte Patienten ergab eine Zielpopulation von 49.309–68.147 Patienten, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Faricimab in 2024 in Deutschland in Frage kommen. Eine Übersicht ist in Tabelle 3-7 gezeigt.

Tabelle 3-7: Zielpopulation von Faricimab im vorliegenden Anwendungsgebiet

Ad	Populationen in Deutschland in 2024	Untergrenze	Obergrenze
1	Bevölkerung	44.401.300 <sup>a</sup> (35–74 Jahre)	32.289.300 <sup>a</sup> (55 + Jahre)
2	Patienten mit RVV (Prävalenz)	196.200 <sup>a,b</sup>	226.025 <sup>a,c</sup>
3	25,1 <sup>d</sup> –25,4 <sup>b</sup> % von 2) mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems	49.309 <sup>a,b,d</sup>	57.476 <sup>a,b,c</sup>
4	Hochrechnung der Obergrenze um 35 - 54-jährige Patienten <sup>b,d</sup> , um einer Unterschätzung zu begegnen	49.309 <sup>a,b,d</sup>	68.147 <sup>a,b,c,d</sup>

a: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2L2W2) (68)  
b: Gutenberg-Gesundheitsstudie, Ponto et al. (2015) (4)  
c: Metaanalyse europäischer Studien, Li et al. (2019) (50)  
d: Augustin et al. (2012) (61)  
Abkürzungen: RVV = Retinaler Venenverschluss  
Quelle: (66)

Somit kommen 49.309–68.147 Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems in 2024 in Deutschland für eine Behandlung mit Faricimab in Frage (Tabelle 3-7). Die Angabe ist plausibel und belastbar, da die Unsicherheitsspanne nicht nur auf Daten aus unterschiedlichen epidemiologischen Studien, sondern auch auf unterschiedlichen Parametern zur Bestimmung der Visusbeeinträchtigung, nämlich der Visusmessung und der Arzneimittel-Verordnung, beruht. Da die Differenzen zwischen den Quellen und Parametern gering waren, wird von einer stabilen Schätzung ausgegangen. Einer Unterschätzung der Obergrenze wurde begegnet, indem diese um 35–54-jährige Patienten unter Berücksichtigung von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenzen hochgerechnet wurde.

*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 Prognose der Zielpopulation bis zum Einreichungsjahr des Dossiers und 5 Jahre darüber hinaus erfolgte anhand einer konstanten Fortschreibung von Punktschätzern zur Prävalenz von RVV und Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems. Da Zeitreihen zur Prävalenz nicht verfügbar waren, war eine Trendschätzung nicht möglich. Die Variation in der geschätzten Entwicklung der Zielpopulation ist daher einzig durch den demografischen Wandel bedingt (Tabelle 3-8). Insgesamt ist von einer Zunahme der Zielpopulation auszugehen, getrieben durch eine wachsende ältere Bevölkerung, bei der, wie bei anderen gefäßassoziierten Erkrankungen, die Häufigkeit des RVV mit dem Alter steigt. In der zur Berechnung einer Untergrenze verwendeten Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine Vervierfachung der Prävalenz des RVV in der Altersgruppe der 65–74-Jährigen gegenüber den 35–44-Jährigen zu beobachten (4). Mit zunehmendem Alter häufen sich die mit RVV assoziierten Risikofaktoren (13, 16, 22), insbesondere die arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus (70, 71). Eine Entwicklung der Diagnostikverfahren könnte ebenfalls zu einer Zunahme der Patientenzahlen führen, beispielsweise bedingt durch die seit 2019 als Kassenleistung geltende nicht-invasive OCT.

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2029

Zielpopulation	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Untergrenze</b>	49.646	49.970	50.199	50.422	50.587
<b>Obergrenze</b>	68.473	68.703	68.788	68.766	68.729
Quelle: (66)					

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3.2.7 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>
<b>Faricimab</b>	49.309–68.147	43.325–59.876
<sup>a</sup> Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung im Jahr 2024: 87,9 % (66, 72, 73) Abkürzungen: RVV = Retinaler Venenverschluss; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung des Anteils an Versicherten in der GKV, die für eine Behandlung mit Faricimab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, wurde der Jahresdurchschnitt der Versicherten in der GKV von 2023 (72) durch die aktuell verfügbare durchschnittliche Bevölkerung von 2023 geteilt (73). Hieraus ergibt sich ein Anteil an der Gesamtbevölkerung von 87,9 % ( $74.256.932/84.514.086$ ), dessen Gültigkeit auch für das Kalenderjahr 2024 angenommen wird (66). Der ermittelte Anteil der Zielpopulation an Versicherten in der GKV findet sich unter Angabe einer Unsicherheitsspanne in Tabelle 3-9.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Faricimab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen

Ad	Populationen in Deutschland in 2024	Anzahl
1	Bevölkerung in Deutschland (in Tausend)	32.289,3 <sup>a</sup> –44.401,3 <sup>b</sup>
2	Patienten mit RVV	196.200 <sup>a,c</sup> –226.025 <sup>b,d</sup>
3	25,1 <sup>d</sup> –25,4 <sup>c</sup> % von 2) mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems	49.309 <sup>a,c,d</sup> –57.476 <sup>b,d</sup>
4	Hochrechnung der Obergrenze um 35 - 54-jährige Patienten <sup>b,d</sup> , um einer Unterschätzung zu begegnen	49.309 <sup>a,c,d</sup> –68.147 <sup>b,c,d</sup>
	87,9 % <sup>e</sup> von 4) sind Patienten in der GKV	43.325 <sup>a,c,d,e</sup> –59.876 <sup>b,d,e</sup>
<p>a: 55+ Jahre, Quelle: 15. koordinierte Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts, Variante 2 (G2L2W2) (68)</p> <p>b: 35-74 Jahre, Quelle: 15. koordinierte Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts, Variante 2 (G2L2W2) (68)</p> <p>c: Gutenberg-Gesundheitsstudie, Ponto et al. (2015) (4)</p> <p>d: Metaanalyse europäischer Studien, Li et al. (2019) (50)</p> <p>d: Augustin et al. (2012) (61)</p> <p>e: Anteil GKV-Versicherte, Quellen: BMG, Jahresdurchschnitt Versicherte in 2023 (72), Statistisches Bundesamt, Jahresdurchschnitt Bevölkerung in 2023 (73)</p> <p>Abkürzungen: RVV = Retinaler Venenverschluss; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Somit kommen 43.325–59.876 Patienten in der GKV mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems in 2024 in Deutschland für eine Behandlung mit Faricimab in Frage (Tabelle 3-7).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Faricimab	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV])	Nicht belegt	43.325–59.876

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 43.325–59.876 Patienten in der GKV mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems in Deutschland in 2024 geschätzt, die für eine Behandlung mit Faricimab in Frage kommen (Tabelle 3-11).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen*

*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

### **Informationsbeschaffung zu den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2**

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

### **Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3**

Alle Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des RVV sowie der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines RVV bedingten Makulaödems wurden publizierten Studien entnommen, die anhand einer orientierenden Literatursuche nach Schneeballsystem gewonnen wurden (66).

Die Bevölkerungszahlen für Deutschland für die Jahre 2024 bis 2029 wurden der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (BEV-Variante-02, G2L2W2) entnommen (68). Die moderate Variante wurde gewählt, da sie vom Robert Koch-Institut zur Vorhersage epidemiologischer Kennwerte verwendet wird (69).

### **Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.4**

Für die Berechnung des GKV-Anteils wurde die zuletzt verfügbare durchschnittliche Bevölkerungszahl aus dem Jahr 2023 herangezogen, die vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt wird (73). Die entsprechende durchschnittliche Anzahl der Versicherten in der GKV im selben Jahr wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (72).

### **Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.5**

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

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.7 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. Yoon YH, Kim HK, Yoon HS, Kang SW, Kim J-G, Park KH et al. Improved visual outcome with early treatment in macular edema secondary to retinal vein occlusions: 6-month results of a Korean RVO study. *Jpn J Ophthalmol*; 58(2):146–54, 2014. doi: 10.1007/s10384-014-0305-9.
2. Sacconi R, Giuffrè C, Corbelli E, Borrelli E, Querques G, Bandello F. Emerging therapies in the management of macular edema: a review. *F1000Res*; 8, 2019. doi: 10.12688/f1000research.19198.1.
3. Zhou J, Ma H, Zhou X, Wang Q, Li W, Luo S et al. Two-Week Central Macular Thickness Reduction Rate 37% Predicts the Long-Term Efficacy of Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Front Med (Lausanne)*; 9:851238, 2022. doi: 10.3389/fmed.2022.851238.
4. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*; 13(7):1254–63, 2015. doi: 10.1111/jth.12982.
5. The Royal College of Ophthalmologists. Clinical Guidelines - Retinal Vein Occlusion (RVO); 2022.
6. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*; 63:20–68, 2018. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
7. Gallardo M, Munk MR, Kurmann T, Zanet S de, Mosinska A, Karagoz IK et al. Machine Learning Can Predict Anti-VEGF Treatment Demand in a Treat-and-Extend Regimen for Patients with Neovascular AMD, DME, and RVO Associated Macular Edema. *Ophthalmology Retina*; 5(7):604–24, 2021. doi: 10.1016/j.oret.2021.05.002.
8. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*; 117(2):313-9.e1, 2010. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017.
9. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*; 9(1):10427, 2019. doi: 10.7189/jogh.09.010427.
10. Ip M, Hendrick A. Retinal Vein Occlusion Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*; 7(1):40–5, 2018. doi: 10.22608/APO.2017442.
11. Blair K, Czyz CN. StatPearls: Central Retinal Vein Occlusion. Treasure Island (FL); 2024.
12. Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, Biousse V. Retinal vascular occlusions. *Lancet*; 396(10266):1927–40, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31559-2.

13. Romano F, Lamanna F, Gabrielle PH, Teo KYC, Battaglia Parodi M, Iacono P et al. Update on Retinal Vein Occlusion. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*; 12(2):196–210, 2023. doi: 10.1097/APO.0000000000000598.
14. Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, Talks K, Sivaprasad S. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary. *Eye (Lond)*; 36(5):909–12, 2022. doi: 10.1038/s41433-022-02007-4.
15. Altersblindheit-vermeiden.de. Schematischer Querschnitt des Auges mit Darstellung der wichtigsten Bestandteile. URL: <http://www.altersblindheit-vermeiden.de/images/venenverschluss1.png> [aufgerufen am: 21.09.2023].
16. Khayat M, Williams M, Lois N. Ischemic retinal vein occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv Ophthalmol*; 63(6):816–50, 2018. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.005.
17. Haydinger CD, Ferreira LB, Williams KA, Smith JR. Mechanisms of macular edema. *Front Med (Lausanne)*; 10:1128811, 2023. doi: 10.3389/fmed.2023.1128811.
18. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol*; 56(4):281–99, 2011. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.11.006.
19. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*; 120(4):795–802, 2013. doi: 10.1016/j.optha.2012.09.032.
20. Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. Venöse retinale Verschlüsse. *Ophthalmologe*; 100(7):561–77; quiz 578, 2003. doi: 10.1007/s00347-003-0820-4.
21. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*; 33(2):111–31, 2008. doi: 10.1080/02713680701851902.
22. O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*; 126(5):692–9, 2008. doi: 10.1001/archophth.126.5.692.
23. Yin S, Cui Y, Jiao W, Zhao B. Potential Prognostic Indicators for Patients With Retinal Vein Occlusion. *Front Med (Lausanne)*; 9:839082, 2022. doi: 10.3389/fmed.2022.839082.
24. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Bo Tun SB et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med*; 8(11):1265–88, 2016. doi: 10.15252/emmm.201505889.
25. Kida T. Mystery of Retinal Vein Occlusion: Vasoactivity of the Vein and Possible Involvement of Endothelin-1. *Biomed Res Int*; 2017:4816527, 2017. doi: 10.1155/2017/4816527.
26. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*; 331(22):1480–7, 1994. doi: 10.1056/NEJM199412013312203.

27. Nicolò M, Ferro Desideri L, Vagge A, Traverso CE. Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs*; 30(3):193–200, 2021. doi: 10.1080/13543784.2021.1879791.
28. Iijima H. Mechanisms of vision loss in eyes with macular edema associated with retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*; 62(3):265–73, 2018. doi: 10.1007/s10384-018-0586-5.
29. Jonas JB, Monés J, Glacet-Bernard A, Coscas G. Retinal Vein Occlusions. *Dev Ophthalmol*; 58:139–67, 2017. doi: 10.1159/000455278.
30. Stahl A, Buchwald A, Martin G, Junker B, Chen J, Hansen LL et al. Vitreal levels of erythropoietin are increased in patients with retinal vein occlusion and correlate with vitreal VEGF and the extent of macular edema. *Retina*; 30(9):1524–9, 2010. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181d37539.
31. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*; 242(3):123–62, 2019. doi: 10.1159/000502041.
32. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*; 117(6):1094-1101.e5, 2010. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.058.
33. Keane PA, Sadda SR. Retinal vein occlusion and macular edema - critical evaluation of the clinical value of ranibizumab. *Clin Ophthalmol*; 5:771–81, 2011. doi: 10.2147/OPHTH.S13774.
34. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*; 117(6):1113-1123.e15, 2010. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.060.
35. Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA e.V), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und der Retinologischen Gesellschaft. Stellungnahme: Intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss - Therapeutische Strategien: Stand 24.04.2018, 2018.
36. Wecker T, Ehlken C, Bühler A, Lange C, Agostini H, Böhringer D et al. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *Br J Ophthalmol*; 101(3):353–9, 2017. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308668.
37. Gu SZ, Nanegrungsunk O, Bressler SB, Du W, Amer F, Moini H et al. Correlation between change in central subfield thickness and change in visual acuity in macular edema due to retinal vein occlusion: post hoc analysis of COPERNICUS, GALILEO, and VIBRANT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 260(12):3799–807, 2022. doi: 10.1007/s00417-022-05697-4.
38. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand: Juli 2024; 2024.

39. Talcott KE. RVO: Diagnosis and Management: A comprehensive look at occlusions' etiology, risk factors, signs, symptoms and treatment. *Review of Ophthalmology*, 2021.
40. Kapur M, Nirula S, Naik MP. Future of anti-VEGF: biosimilars and biobetters. *Int J Retina Vitreous*; 8(1):2, 2022. doi: 10.1186/s40942-021-00343-3.
41. Bayer AG. EPAR Eylea Product Information: ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS; 2023.
42. Hattenbach L-O. Retinale Gefäßverschlüsse. *Ophthalmologie*; 119(11):1098–9, 2022. doi: 10.1007/s00347-022-01761-w.
43. Shah PN, Shanmugam MP, Vora UB, Agrawal S, Sirivella I, Suryakanth S et al. Long-term real-world outcomes in retinal vein occlusions: How close are we to the trials? *Indian J Ophthalmol*; 70(12):4370–5, 2022. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1330\_22.
44. Callizo J, Ziemssen F, Bertelmann T, Feltgen N, Vögeler J, Koch M et al. Real-World Data: Ranibizumab Treatment For Retinal Vein Occlusion In The OCEAN Study. *Clin Ophthalmol*; 13:2167–79, 2019. doi: 10.2147/OPHTH.S209253.
45. Ehlken C, Ziemssen F, Eter N, Lanzl I, Kaymak H, Lommatzsch A et al. Systematic review: non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 258(10):2077–90, 2020. doi: 10.1007/s00417-020-04798-2.
46. Lommatzsch A, Eter N, Ehlken C, Lanzl I, Kaymak H, Schuster AK et al. Adhärenz bei der Anti-VEGF-Therapie – Überlegungen und praktische Empfehlungen. *Ophthalmologie*, 2020. doi: 10.1007/s00347-020-01273-5.
47. Ghanchi F, Bourne R, Downes SM, Gale R, Rennie C, Tapply I et al. An update on long-acting therapies in chronic sight-threatening eye diseases of the posterior segment: AMD, DMO, RVO, uveitis and glaucoma. *Eye (Lond)*; 36(6):1154–67, 2022. doi: 10.1038/s41433-021-01766-w.
48. Lo T, Lent-Schochet D, Luu K-Y, Kuriyan AE, Weiss MY, Rachitskaya AV et al. Patterns and Predictors of Successful Treatment Discontinuation in Retinal Vein Occlusions With Macular Edema in the Real World. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*; 52(2):84–92, 2021. doi: 10.3928/23258160-20210201-05.
49. Tadayoni R. Faricimab in RVO: 72-Week Results From the BALATON and COMINO Phase 3 Studies. *Angionesis 2024*; 2024.
50. Li JQ, Terheyden JH, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers C et al. Prevalence of Retinal Vein Occlusion in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmologica*; 241(4):183–9, 2019. doi: 10.1159/000494224.
51. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)*; 25(8):981–8, 2011. doi: 10.1038/eye.2011.92.
52. Ho M, Liu DTL, Lam DSC, Jonas JB. RETINAL VEIN OCCLUSIONS, FROM BASICS TO THE LATEST TREATMENT. *Retina*; 36(3):432–48, 2016. doi: 10.1097/IAE.0000000000000843.

53. Koh V, Cheung CY, Li X, Tian D, Wang JJ, Mitchell P et al. Retinal Vein Occlusion in a Multi-Ethnic Asian Population: The Singapore Epidemiology of Eye Disease Study. *Ophthalmic Epidemiol*; 23(1):6–13, 2016. doi: 10.3109/09286586.2015.1082604.
54. Shin YU, Cho H, Kim JM, Bae K, Kang Mh, Shin JP et al. Prevalence and associated factors of retinal vein occlusion in the Korean National Health and Nutritional Examination Survey, 2008-2012: A cross-sectional observational study. *Medicine (Baltimore)*; 95(44):e5185, 2016. doi: 10.1097/MD.00000000000005185.
55. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*; 124(5):726–32, 2006. doi: 10.1001/archopht.124.5.726.
56. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*; 126(4):513–8, 2008. doi: 10.1001/archopht.126.4.513.
57. Arakawa S, Yasuda M, Nagata M, Ninomiya T, Hiraoka Y, Doi Y et al. Nine-year incidence and risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 52(8):5905–9, 2011. doi: 10.1167/iovs.11-7775.
58. Zhou JQ, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology*; 120(4):803–8, 2013. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.033.
59. Frederiksen KH, Stokholm L, Frederiksen PH, Jørgensen CM, Möller S, Kawasaki R et al. Cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients with retinal vein occlusion: a Danish nationwide cohort study. *Br J Ophthalmol*; 107(9):1324–30, 2023. doi: 10.1136/bjophthalmol-2022-321225.
60. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*; 114(10):1243–7, 1996. doi: 10.1001/archopht.1996.01100140443012.
61. Augustin AJ, Sahel J-A, Cerulli L, Texier-Richard B, Buchholz PM, Kobelt G. Treating retinal vein occlusions in France, Germany, and Italy: an analysis of treatment patterns, resource consumption, and costs. *Eur J Ophthalmol*; 22(5):776–84, 2012. doi: 10.5301/ejo.5000180.
62. González Bores P, Napal Lecumberri JJ, La Torre Hernández JM de, González-Mesones Galán B, Hernández Hernández JL. Nonvalvular atrial fibrillation and retinal vein occlusion: The Valdecilla Cohort. *Rev Clin Esp (Barc)*; 223(2):77–83, 2023. doi: 10.1016/j.rceng.2022.11.005.
63. Augustin AJ, Holz FG, Haritoglou C, Mayer WJ, Bopp S, Scheuerle AF et al. Retrospective, observational study in patients receiving a dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*; 233(1):18–26, 2015. doi: 10.1159/000368840.
64. Ciulla T, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in macular oedema due to retinal vein occlusion: a real-world analysis of 15

- 613 patient eyes. Br J Ophthalmol; 105(12):1696–704, 2021. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317337.
65. Corvi F, La Spina C, Benatti L, Querques L, Lattanzio R, Bandello F et al. Impact of Intravitreal Ranibizumab on Vessel Functionality in Patients With Retinal Vein Occlusion. Am J Ophthalmol; 160(1):45-52.e1, 2015. doi: 10.1016/j.ajo.2015.04.019.
66. Roche. Berechnungen zur Prävalenz, Retinaler Venenverschluss; 2024.
67. International Council of Ophthalmology. Visual Standards - Aspects and Ranges of Vision Loss, Report prepared for the International Council of Ophthalmology at the 29th International Congress of Ophthalmology, Sydney, Australia, April 2002., 2002.
68. DESTATIS. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - BEV-VARIANTE-02 (G2L2W2): Bevölkerung in 1000 (Prognose) nach der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2024.
69. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 - 13. Ausgabe: GEMEINSAME PUBLIKATION DES ZENTRUMS FÜR KREBSREGISTERDATEN UND DER GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V; 2021.
70. Robert Koch-Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 43: Hypertonie; 2008.
71. Robert Koch-Institut. BERICHT DER NATIONALEN DIABETES-SURVEILLANCE 2019: Diabetes in Deutschland; 2019.
72. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023: Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13 Stand: 07. Mai 2024; 2024.
73. DESTATIS. Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht.; 2023.

### 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 3-12 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 3-12: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Faricimab 1. Jahr	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	1 x monatlich für 3 Anwendungen	3	1
		anschließend Intervallverlängerung in Schritten von 4 Wochen bis zu 4 Monaten gemäß T&E	3–9	
Faricimab Folgejahre		1 x monatlich bis 1 x alle 4 Monate	3–12	1

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)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Aflibercept 1. Jahr	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	1 x monatlich für 3 Anwendungen	3	1
		anschließend 1 x monatlich bis zu schrittweiser Intervallverlängerung nach T&E <sup>1</sup>	3–9	
Aflibercept Folgejahre	RVV (VAV oder ZVV)	1 x monatlich bis zu schrittweiser Intervallverlängerung nach T&E <sup>1</sup>	4–12	1
Ranibizumab 1. Jahr	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	1 x monatlich für 3 Anwendungen	3	1
		anschließend 1 x monatlich bis zu schrittweiser Intervallverlängerung nach T&E <sup>1</sup>	3–9	
Ranibizumab Folgejahre	RVV (VAV oder ZVV)	1 x monatlich bis zu schrittweiser Intervallverlängerung nach T&E <sup>1</sup>	4–12	1
<sup>1</sup> Unter Aufrechterhaltung des funktionellen und/oder morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall entsprechend einem "Treat and Extend"-Schema schrittweise verlängert werden, allerdings liegen zu wenige Daten vor, um auf die Länge dieser Intervalle schließen zu können (1, 2).				

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

Die nachfolgenden Angaben gelten jeweils für den RVV insgesamt, da in den Fachinformationen weder für Faricimab noch für die Wirkstoffe der ZVT Unterschiede bei Dosierung und Art der Anwendung für die Teilpopulationen VAV und ZVV beschrieben sind.

Die Rationale des Behandlungsschemas wird im Folgenden detailliert für jeden der drei Wirkstoffe dargestellt.

### **Faricimab**

Die empfohlene Dosis für Faricimab beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als IVT-Injektion alle 4 Wochen (monatlich); 3 oder mehr aufeinanderfolgende, monatliche Injektionen können erforderlich sein.

Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität nach dem T&E-Schema individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen

und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen. Eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern. Behandlungsintervalle mit weniger als 4 Wochen und mehr als 4 Monaten zwischen den IVT-Injektionen wurden nicht untersucht. Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen, es besteht jedoch keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den IVT-Injektionen (3).

Damit resultiert im 1. Jahr eine Spanne von 6 Behandlungen (bei T&E) bis zu 12 Behandlungen (bei kontinuierlichen IVT-Injektionen 1x monatlich bzw. schrittweiser Intervallverlängerung bis zu 1x alle 4 Monate). In den Folgejahren ergibt sich eine Spanne von 3 Behandlungen (bei T&E) bis zu 12 Behandlungen, bei IVT-Injektionen alle 4 Monate bzw. 1x monatlich (siehe Abbildung 3-3).

### **Aflibercept**

Für die Behandlung des Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV) beträgt die empfohlene Dosis 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml. Nach der Initialinjektion wird die Behandlung monatlich fortgeführt. Der Abstand zwischen zwei Dosierungen sollte nicht kürzer als ein Monat sein. Wenn der funktionelle und morphologische Befund darauf hinweisen, dass der Patient nicht von einer weiteren Behandlung profitiert, sollte die Behandlung mit Aflibercept beendet werden. Die monatliche Behandlung wird fortgeführt bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen können notwendig sein. Unter Aufrechterhaltung des funktionellen und/oder morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall entsprechend einem T&E-Schema schrittweise verlängert werden, allerdings liegen zu wenige Daten vor, um auf die Länge dieser Intervalle schließen zu können. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Die Kontroll- und Behandlungstermine sollten durch den behandelnden Arzt basierend auf dem individuellen Ansprechen des Patienten festgesetzt werden. Die Kontrolle der Krankheitsaktivität kann eine klinische Untersuchung, eine funktionelle Untersuchung oder bildgebende Verfahren (z. B. eine optische Kohärenztomographie oder eine Fluoreszenzangiographie) beinhalten (1).

In der Fachinformation zu Aflibercept werden keine Aussagen über die Länge der Intervalle getroffen, weshalb für die Einschätzung einer realistischen Untergrenze Studien zum T&E-Regime mit Aflibercept beim Makulaödem infolge eines RVV herangezogen wurden. In diesen Studien werden hauptsächlich Intervalle von bis zu 12 Wochen (entsprechend 3 Monate) beschrieben, weshalb dieses Intervall für die Ermittlung der unteren Grenze verwendet wurde (4–6). Nach Fachinformation ist es möglich, die Behandlung nach Erreichen eines maximalen Visus und/ oder, wenn keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind, zu beenden. Bei Patienten, bei denen keine Krankheitsaktivität mehr vorherrscht bzw. der maximale Visus erreicht wurde, fehlt die Indikation zur weiteren Behandlung. Dies entspricht einer abgesetzten Therapie, da eine Fortführung nicht mehr erforderlich ist. In der Folge sind

diese Patienten bei der Darstellung der Behandlungskosten nicht zu berücksichtigen. Damit resultiert im 1. Jahr eine Anzahl von 6 Behandlungen (1x monatliche IVT-Injektionen für 3 Anwendungen und anschließende schrittweise Verlängerung der Intervalle auf bis zu 1x alle 3 Monate) bis zu 12 Behandlungen (bei kontinuierlichen monatlichen IVT-Injektionen). In den Folgejahren ergibt sich eine Spanne von 4 bis zu 12 Behandlungen, bei IVT-Injektionen alle 3 Monate bzw. monatlich (siehe Abbildung 3-3).

### **Ranibizumab**

Die empfohlene Dosis für Ranibizumab bei Erwachsenen beträgt 0,5 mg (entspricht 0,05 ml), verabreicht als IVT-Injektion. Das Zeitintervall zwischen 2 IVT-Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens 4 Wochen betragen. Die Behandlung beginnt mit 1 IVT-Injektion pro Monat, bis, bei kontinuierlicher Behandlung, der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind. Bei Patienten mit einem Makulaödem aufgrund eines RVV können initial 3 oder mehr aufeinanderfolgende monatliche IVT-Injektionen notwendig sein.

Anschließend sollten die Kontroll- und Behandlungsintervalle auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien, vom Arzt festgelegt werden. Wenn Patienten entsprechend einem T&E-Schema behandelt werden, können, sobald der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, die Behandlungsintervalle schrittweise verlängert werden, bis Anzeichen einer Krankheitsaktivität oder einer Visusbeeinträchtigung zurückkehren. Bei einem Makulaödem aufgrund eines RVV kann das Behandlungsintervall schrittweise verlängert werden, allerdings liegen zu wenig Daten vor, um auf die Länge dieser Intervalle schließen zu können. Bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden (2).

Auch in der Fachinformation von Ranibizumab werden keine Aussagen über die Länge der Intervalle getroffen, weshalb für die Einschätzung einer realistischen Untergrenze ebenfalls Studien zum T&E-Regime mit Ranibizumab als Datenquelle herangezogen wurden. In den identifizierten Studien werden Intervalle von bis zu 12 Wochen (entsprechend 3 Monate) berichtet, weshalb dieses maximale Intervall für die Ermittlung der unteren Grenze verwendet wurde (7–9). Nach Fachinformation ist es möglich, die Behandlung nach Erreichen eines maximalen Visus und/ oder, wenn keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind, zu beenden. Bei Patienten, bei denen keine Krankheitsaktivität mehr vorherrscht bzw. der maximale Visus erreicht wurde, fehlt die Indikation zur weiteren Behandlung. Dies entspricht einer abgesetzten Therapie, da eine Fortführung nicht mehr erforderlich ist. In der Folge sind diese Patienten bei der Darstellung der Behandlungskosten nicht zu berücksichtigen. Damit resultiert im 1. Jahr eine Anzahl von 6 Behandlungen (1x monatliche IVT-Injektionen für 3 Anwendungen und anschließende schrittweise Verlängerung der Intervalle auf bis zu 1x alle 3 Monate) bis zu 12 Behandlungen (bei kontinuierlichen monatlichen IVT-Injektionen). In den Folgejahren ergibt sich eine Spanne von 4 Behandlungen bis zu 12 Behandlungen, bei IVT-Injektionen alle 3 Monate bzw. monatlich (siehe Abbildung 3-3).

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

Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Injektionsschemata (minimale und maximale Anzahl an Injektionen) im RVV

Hinweis: Dargestellt sind das erste und das zweite Behandlungsjahr. Letzteres beispielhaft für die Folgejahre.

## Fazit

Zusammenfassend ist das Behandlungsschema bei den drei Wirkstoffen Faricimab, Aflibercept und Ranibizumab sehr ähnlich. Initial wird gemäß der jeweiligen Fachinformation eine Behandlung mit 3 Injektionen empfohlen, daraufhin kann die monatliche Dosierung, je nach individuellem Ansprechen, schrittweise nach T&E-Regime verlängert werden (1–3). Für Faricimab erfolgt diese schrittweise Verlängerung gemäß Fachinformation jeweils um einen weiteren Monat (3). Dieses Vorgehen wurde auf Aflibercept und Ranibizumab übertragen, da in der jeweiligen Fachinformation keine Angabe vorliegt, wie die schrittweise Verlängerung in diesem Indikationsgebiet vorzunehmen ist (1, 2). Bei Faricimab können die Intervalle auf bis zu 4 Monate verlängert werden (3). In den Fachinformationen von Aflibercept und Ranibizumab fehlt eine präzise Angabe zur maximalen Intervalllänge (1, 2), weshalb gemäß der vorliegenden Evidenz aus Studien mit dem T&E-Regime eine maximale Intervalllänge von bis zu 3 Monaten angenommen wird (4–9). Gemäß Fachinformationen aller drei Präparate und der aktuellen DOG-Empfehlungen ist es möglich, entsprechend des PTI-Schemas auf Basis der Krankheitsaktivität variable Therapieintervalle anzuwenden. Hierbei spielt es keine Rolle, ob es sich um VAV oder ZVV handelt. Aus diesem Grund wird in der Darstellung im gesamten Kapitel 3.3 nicht weiter nach VAV und ZVV unterschieden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Faricimab	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	Initial 3 monatliche IVT-Injektionen Anschließend T&E-Schema mit schrittweiser Intervallverlängerung bis zu alle 4 Monate möglich	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 3–12
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	Initial 3 monatliche IVT-Injektionen Anschließend T&E-Schema mit schrittweiser Intervallverlängerung möglich	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 4–12
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	Initial 3 monatliche IVT-Injektionen Anschließend T&E-Schema mit schrittweiser Intervallverlängerung möglich	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 4–12
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Faricimab	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 3–12	1 x 6 mg	1. Jahr: 6 x 6 mg – 12 x 6 mg Folgejahre: 3 x 6 mg – 12 x 6 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 4–12	1 x 2 mg	1. Jahr: 6 x 2 mg – 12 x 2 mg Folgejahre: 4 x 2 mg – 12 x 2 mg
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 4–12	1 x 0,5 mg	1. Jahr: 6 x 0,5 mg – 12 x 0,5 mg Folgejahre: 4 x 0,5 mg – 12 x 0,5 mg

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

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

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

*Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Faricimab	963,98 € (Vabysmo® 120 mg/ml, Injektionslösung)	909,23 € [2,00€ <sup>a</sup> , 52,75€ <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Aflibercept	1.099,42 € (Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung)	1.037,18 € [2,00€ <sup>a</sup> , 60,24€ <sup>b</sup> ]
Ranibizumab	1.022,77 € (Byooviz® <sup>c</sup> 10 mg/ml Injektionslösung)	964,77 € [2,00€ <sup>a</sup> , 56,00€ <sup>b</sup> ]
a: Rabatt nach §130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V c: Für Ranibizumab liegen unterschiedliche Biosimilars vor. Das Referenzprodukt ist Lucentis®. Zur Ermittlung der Kosten wurde die wirtschaftlichste Option verwendet. Stand Lauer-Taxe: 01.07.2024 (10)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT nach Darreichungsform und Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe entnommen; abgerufen am 01.07.2024 (Stand: 01.07.2024) (10). Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurde jeweils die wirtschaftlichste Packung herangezogen.

Für das zu bewertende Arzneimittel Faricimab ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte für die in Tabelle 3-15 aufgelistete Darreichungsform und Packungsgröße wie angegeben.

Die Kosten der ZVT Aflibercept bzw. Ranibizumab nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnen sich für die in Tabelle 3-15 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 3-16 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 3-16: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Faricimab	Erwachsene Patienten mit einer Visus-beeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	IVT-Injektion	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 3–12
		Postoperative Kontrolle	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 3–12
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit einer Visus-beeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	IVT-Injektion	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 4–12
		Postoperative Kontrolle	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 4–12
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit einer Visus-beeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	IVT-Injektion	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 4–12
		Postoperative Kontrolle	1 x je Behandlung	1. Jahr: 6–12 Folgejahre: 4–12
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

### **Intravitreale Medikamentengabe**

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

### **Postoperative Kontrollen**

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

### **Regelmäßige Kontrolluntersuchungen**

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
IVOM am linken oder rechten Auge (EBM 31372/36372 oder 31371/36371)	92,85 (belegärztlicher Bereich) - 198,70 (niedergelassener Bereich)
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	19,93 € - 27,81 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	48,21 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in der aktuell gültigen Fassung für das 1. Quartal 2024 entnommen (11).

Die Applikation von Faricimab als auch die der ZVT erfolgt durch eine IVT-Injektion. Für die IVT-Injektion liegen Gebührenordnungspositionen (GOP) des EBM vor (GOP 31371/36371

[rechtes Auge], GOP 31372/36372 [linkes Auge] oder GOP 31373/36373 [beide Augen]). Die jeweils erste Ziffer gilt dabei im niedergelassenen Bereich, während die zweite Ziffer im belegärztlichen Bereich Anwendung findet. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die einseitige Anwendung zugrunde gelegt.

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

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 3-18: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Faricimab	Erwachsene Patienten mit einer Visus-beinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	<b>1. Jahr</b>	
		IVT-Injektion	557,10 €–2.384,40 €
		Postoperative Kontrolle	119,58 €–333,72 €
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich
		<b>Summe</b>	676,68 €–2.718,12 €
		<b>Folgejahre</b>	
		IVT-Injektion	278,55 €–2.384,40 €
		Postoperative Kontrolle	59,79 €–333,72 €
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich
		<b>Summe</b>	338,34 €–2.718,12 €

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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit einer Visus- beeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	<b>1. Jahr</b>	
		IVT-Injektion	557,10 €–2.384,40 €
		Postoperative Kontrolle	119,58 €–333,72 €
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich
		<b>Summe</b>	676,68 €–2.718,12 €
		<b>Folgejahre</b>	
		IVT-Injektion	371,40 €–2.384,40 €
		Postoperative Kontrolle	79,72 €–333,72 €
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich
		<b>Summe</b>	451,12 €–2.718,12 €
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit einer Visus- beeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	<b>1. Jahr</b>	
		IVT-Injektion	557,10 €–2.384,40 €
		Postoperative Kontrolle	119,58 €–333,72 €
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich
		<b>Summe</b>	676,68 €–2.718,12 €
		<b>Folgejahre</b>	
		IVT-Injektion	371,40 €–2.384,40 €
		Postoperative Kontrolle	79,72 €–333,72 €
		Kontrolluntersuchungen	patientenindividuell unterschiedlich
		<b>Summe</b>	451,12 €–2.718,12 €

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Faricimab	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	<b>1. Jahr</b>			
		5.455,38 €– 10.910,76 €	676,68 €– 2.718,12 €	0,00 €	6.132,06 €– 13.628,88 €
		<b>Folgejahre</b>			
		2.727,69 €– 10.910,76 €	338,34 €– 2.718,12 €	0,00 €	3.066,03 €– 13.628,88 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	<b>1. Jahr</b>			
		6.223,08 €– 12.446,16 €	676,68 €– 2.718,12 €	0,00 €	6.899,76 €– 15.164,28 €
		<b>Folgejahre</b>			
		4.148,72 €– 12.446,16 €	451,12 €– 2.718,12 €	0,00 €	4.599,84 €– 15.164,28 €
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	<b>1. Jahr</b>			
		5.788,62 €– 11.577,24 €	676,68 €– 2.718,12 €	0,00 €	6.465,30 €– 14.295,36 €
		<b>Folgejahre</b>			
		3.859,08 €– 11.577,24 €	451,12 €– 2.718,12 €	0,00 €	4.310,20 €– 14.295,36 €

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser

*Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Zahl der GKV-Patienten, die für die Behandlung mit Faricimab in Frage kommen, wird wie in Abschnitt 3.2.5 dargestellt, auf 43.325–59.876 Patienten geschätzt (Herleitung Abschnitt 3.2.4).

### **Kontraindikationen**

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

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

### **Therapieabbrüche**

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

### **Patientenpräferenzen**

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

### **Aufteilung ambulant/stationär**

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

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.1 und 3.3.2**

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

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.3**

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2024) berechnet (10). Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (12). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe mit Stand 01.07.2024 gelistete Wert zu Grunde gelegt (2,00 €) (10).

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.4**

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Einheit bei Anwendung der Arzneimittel gemäß jeweiliger Fach- oder Gebrauchsinformation, insbesondere Angaben zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen, wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung vom 1. Quartal 2024 entnommen (11).

### 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® (Aflibercept): Stand: September 2023; 2023.
2. Novartis. Fachinformation Lucentis® (Ranibizumab): Stand Februar 2023; 2023.
3. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand: Juli 2024; 2024.
4. Korobelnik J-F, Larsen M, Eter N, Bailey C, Wolf S, Schmelter T et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: the CENTERA Study. *Am J Ophthalmol*; 227:106–15, 2021. doi: 10.1016/j.ajo.2021.01.027.
5. O'Day R, Ali N, Lim LL, Sandhu S, Chau T, Wickremasinghe S. A treat and extend protocol with Aflibercept for cystoid macular oedema secondary to central retinal vein occlusion - an 18-month prospective cohort study. *BMC Ophthalmol*; 20(1):69, 2020. doi: 10.1186/s12886-020-01346-8.
6. Casselholm de Salles M, Amrén U, Kvanta A, Epstein DL. INJECTION FREQUENCY OF AFLIBERCEPT VERSUS RANIBIZUMAB IN A TREAT-AND-EXTEND REGIMEN FOR CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION: A Randomized Clinical Trial. *Retina*; 39(7):1370–6, 2019. doi: 10.1097/IAE.0000000000002171.
7. Rahimy E, Rayess N, Brady CJ, Regillo CD. Treat-and-Extend Regimen for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 12-Month Results. *Ophthalmology Retina*; 1(2):118–23, 2017. doi: 10.1016/j.oret.2016.10.014.
8. Hosogi M, Shiode Y, Morizane Y, Kimura S, Hosokawa M, Doi S et al. Two-year Results of Intravitreal Ranibizumab Injections Using a Treat-and-extend Regimen for Macular Edema due to Branch Retinal Vein Occlusion. *Acta Med Okayama*; 73(6):517–22, 2019. doi: 10.18926/AMO/57716.
9. Guichard M-M, Xavier AR, Türksever C, Prunte C, Hatz K. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography-Driven Treat-and-Extend and Pro Re Nata Regimen in Patients with Macular Oedema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Month Evaluation and Outcome Predictors. *Ophthalmic Res*; 60(1):29–37, 2018. doi: 10.1159/000487489.
10. Lauer-Fischer GmbH. Lauer Taxe Online Stand 01.07.2024; 2024.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2024. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf) [aufgerufen am: 01.07.2024].
12. Bundesministerium für Justiz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 30. Mai 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 173) geändert worden ist: Stand 30.05.2024; 2024.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### Dosierung

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

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

Anschließend wird 20 und/oder 24 Wochen nach Einleitung der Behandlung eine Beurteilung der Krankheitsaktivität basierend auf den anatomischen und/oder visuellen Befunden empfohlen, um Behandlung an den individuellen Patienten anpassen zu können. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen (4 Monate) zu erwägen. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) oder 12 Wochen (3 Monate) zu erwägen. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen, und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Für Behandlungsintervalle von 8 Wochen oder weniger zwischen den Injektionen gibt es nur begrenzte Sicherheitsdaten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen, es besteht jedoch keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den Injektionen.

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

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

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

#### Makulaödem infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV)

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich); 3 oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen können erforderlich sein.

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

#### Dauer der Behandlung

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

#### Verspätete oder versäumte Dosis

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

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

### *Nierenfunktionsstörung*

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

### *Leberfunktionsstörung*

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Nur zur intravitrealen Anwendung.

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

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

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

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

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

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

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

### **Gegenanzeigen**

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

Aktive oder vermutete okulare oder periokulare Infektionen.

Aktive intraokulare Entzündung.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen

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

#### Erhöhung des intraokularen Drucks

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

#### Systemische Wirkungen

Nach der intravitrealen Injektion von Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (vascular endothelial growth factor – VEGF) wurden systemische unerwünschte Ereignisse einschließlich arterieller thromboembolischer Ereignisse beschrieben und es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese mit der VEGF-Hemmung in Zusammenhang stehen. In den klinischen Studien mit Faricimab bei Patienten mit nAMD, DMÖ und RVV wurde eine niedrige Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse beobachtet. Es gibt

nur begrenzte Daten zur Sicherheit einer Behandlung mit Faricimab bei DMÖ-Patienten mit hohem Blutdruck ( $\geq 140/90$  mmHg) und Gefäßerkrankungen sowie bei nAMD- und RVV-Patienten im Alter  $\geq 85$  Jahren.

#### Immunogenität

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

#### Beidseitige Behandlung

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

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

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

#### Aussetzen der Behandlung

In folgenden Fällen soll die Behandlung ausgesetzt werden:

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

### Einriss des retinalen Pigmentepithels

Ein Einriss des retinalen Pigmentepithels (RPE) ist eine Komplikation der Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinal pigment epithelial detachment – PED) bei Patienten mit nAMD. Risikofaktoren für die Entwicklung eines RPE-Einrisses nach einer Anti-VEGF-Therapie wegen einer nAMD sind großflächige und/oder starke Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren für Einrisse des RPE ist bei der Einleitung einer Therapie mit Faricimab Vorsicht geboten. RPE-Einrisse kommen häufig vor bei nAMD-Patienten mit PED, die mit Anti-VEGF-Mitteln einschließlich Faricimab intravitreal behandelt werden. In der Faricimab-Gruppe war die Rate der RPE-Einrisse höher (2,9 %) als in der Aflibercept-Gruppe (1,5 %). Die meisten Ereignisse traten während der Aufsättigungsphase auf und waren leicht bis mäßig, ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen.

### Populationen mit begrenzten Daten

Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung von nAMD- und RVV-Patienten  $\geq 85$  Jahren und DMÖ-Patienten mit Typ-I-Diabetes, Patienten mit einem HbA1c-Wert über 10 %, Patienten mit hohem Risiko für eine proliferative diabetische Retinopathie (DR), hohem Blutdruck ( $\geq 140/90$  mmHg) und Gefäßerkrankungen sowie zu anhaltenden Dosierungsintervallen, die kürzer als alle 8 Wochen (Q8W) sind, und von nAMD-, DMÖ- und RVV-Patienten mit aktiven systemischen Infektionen, vor. Zu anhaltenden Dosierungsintervallen von 8 Wochen und weniger liegen nur begrenzte Sicherheitsinformationen vor und diese können mit einem höheren Risiko für okulare und systemische Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Nebenwirkungen, verbunden sein. Es gibt auch keine Erfahrungen mit der Behandlung mit Faricimab bei diabetischen oder RVV-Patienten mit unkontrollierter Hypertonie und Patienten mit RVV, bei denen eine vorherige Behandlung fehlgeschlagen ist. Der Arzt soll diesen Mangel an Informationen bei der Behandlung solcher Patienten berücksichtigen.

### Natriumgehalt

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

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

### Schwangerschaft

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

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

### **Überdosierung**

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

### **Inkompatibilitäten**

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

**Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

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

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

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

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

Nicht schütteln.

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

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Aus Anhang IIB der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation ergibt sich die folgende Anforderung: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (1).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Annex IID (1) genannt:

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

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

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

- Informationspaket für Patienten

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-RMP beschrieben und im EPAR veröffentlicht werden, sind in Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: Summary Table of Pharmacovigilance Activities and Risk-Minimization Activities by Safety Concern

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Infektiöse Endophthalmitis	<p><b>Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt – 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Fachinformation – 4.3 Gegenanzeigen</li> <li>• Fachinformation Abschnitt – 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Fachinformation Abschnitt – 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Vabysmo® beachten?</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 4 Mögliche Nebenwirkungen</li> <li>• Empfehlung, ordnungsgemäße aseptische Injektionstechniken immer anzuwenden, wenn Vabysmo® angewendet wird</li> <li>• Vabysmo® ist ein verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:</b> Leitfaden für Patienten/Betreuer</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</b> Geführter Fragebogen</p> <p>Bewertung als Teil der Routine PSUR/PBRER-Berichterstattung</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Intraokulare Entzündung	<p><b>Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation – 4.3 Gegenanzeigen</li> <li>• Fachinformation Abschnitt – 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Fachinformation Abschnitt – 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Vabysmo® beachten?</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 4 Mögliche Nebenwirkungen</li> <li>• Empfehlung, ordnungsgemäße aseptische Injektionstechniken immer anzuwenden, wenn Vabysmo® angewendet wird</li> <li>• Vabysmo® ist ein verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:</b> Leitfaden für Patienten/Betreuer</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</b> Geführter Fragebogen</p> <p>Bewertung als Teil der Routine PSUR/PBRER-Berichterstattung</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> Studie CR45271</p>
Arterielle thromboembolische Ereignisse und hämorrhagische Ereignisse, die das zentrale Nervensystem betreffen	<p><b>Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt – 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Vabysmo® beachten?</li> <li>• Vabysmo® ist ein verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:</b> Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</b> Bewertung als Teil der Routine PSUR/PBRER-Berichterstattung</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> Laufende langfristige Erweiterungsstudien: AVONELLE-X (GR42691) RHONE-X (GR41987)</p> <p><b>Fälligkeitsdatum des finalen Studienberichts:</b> AVONELLE-X (GR42691): Q1 2025 RHONE-X (GR41987): Q4 2024</p>
Langfristige Sicherheit	<p><b>Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:</b> Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</b> Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
		<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b>            Laufende langfristige Erweiterungsstudien:            AVONELLE-X (GR42691)            RHONE-X (GR41987)</p> <p><b>Fälligkeitsdatum des finalen Studienberichts:</b>            AVONELLE-X (GR42691):            Q1 2025            RHONE-X (GR41987):            Q4 2024</p>
Anwendung während der Schwangerschaft	<p><b>Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt – 4.6 Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Vabysmo® beachten?</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:</b> Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</b>            Roche-Standard-Schwangerschaft Nachverfolgung</p> <p>Bewertung als Teil der Routine PSUR/PBRER-Berichterstattung</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> Keine</p>
Abkürzungen: PBRER = Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PSUR = Periodic Safety Update Report Quelle: (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.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand: Juli 2024; 2024.
2. Roche. EU Risk Management Plan for VABYSMO® (Faricimab); 2024.

### **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 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21/Tabelle 3-21 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 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Kontrolluntersuchungen	Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen, und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1) (Abschnitt 4.2., Seite 1)	Ja
2	Intravitreale Medikamenteneingabe	Nur zur intravitrealen Anwendung (Abschnitt 4.2, Seite 1)	Ja
3	Postoperative Kontrolle	Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sind die Patienten auf eine Erhöhung des intraokularen Drucks zu überwachen. Eine geeignete Überwachung kann aus einer Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. (Abschnitt 4.2, Seite 2)	Ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Fachinformation Faricimab (Vabysmo®); Stand 07/2024 (1)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, 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 3-21 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 1. Quartal 2024 zugrundegelegt (2).

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

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

Keine.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand: Juli 2024; 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2024. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf) [aufgerufen am: 01.07.2024].