

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bevacizumab gamma (Lytenava™)

Outlook Therapeutics Limited

Modul 3 A

Erwachsene mit nAMD

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 01.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
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.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	81
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	84
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Klassifikation der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) nach Beckmann	16
Tabelle 3-2: Übersicht zur nAMD-Nomenklatur	17
Tabelle 3-3: Studien zur Prävalenz der AMD und nAMD in Deutschland	25
Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz bei Patienten mit feuchter AMD (H35.30) in Deutschland im Jahr 2023	27
Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz der feuchten AMD in Deutschland im Jahr 2023 stratifiziert nach Alter und Geschlecht	28
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-7: Anzahl GKV Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren (2026 – 2030)	33
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	33
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	58
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	60
Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP	76
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	82
Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Abbildung der Anatomie des Augenfundus und der Makula. Quelle: modifiziert nach [5]	12
Abbildung 3-2: Pathologie der verschiedenen Phasen einer AMD von der frühen Phase bis hin zur späten, fortgeschrittenen GA sowie nAMD.	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AugUR	Age related diseases: Understanding genetic and non-genetic influences - a study at the University of Regensburg
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (best corrected visual acuity)
BRAMD	Comparison of Bevacizumab and Ranibizumab in Exudative Age-Related Macular Degeneration
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
CATT	Comparison of AMD Treatments Trial
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DESTATIS	Deutsches Statistik-Informationssystem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Durchstechfl.	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FA	Fluoreszenz-Angiographie
FI	Fachinformation
GA	Geographische Atrophie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHS	Gutenberg Health Study
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
EPAR	Öffentlicher europäischer Bewertungsbericht (European public assessment report)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10, deutsche Modifikation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, version 10, German modification)
IgG	Immunoglobulin G
IgG1	Immunoglobulin G Subklasse 1
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
IVAN	Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
k.A.	Keine Angabe
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
Min.	Minimum
Max.	Maximum
MNV	Makuläre Neovaskularisation
nAMD	Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
nm	Nanometer
OCT	Optische Kohärenztomographie
PCV	Polypoidale choroidale Vaskulopathie
PRN	Pro re nata
PSUR	Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (periodic safety update report)
PZN	Pharmazentralnummer
RAP	Retinale angiomatöse Proliferation
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RG	Retinologischen Gesellschaft
RPE	Retinales Pigmentepithel
SAS	Statistical Analysis Software
SD-OCT	Optische Kohärenztomographie im Spektralbereich (spectral domain-optical coherence tomography)
SGB	Sozialgesetzbuch
SHIP	Study of Health in Pomerania
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
T&E	Treat & Extend
u. a.	unter anderem
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	VEGF -Rezeptor
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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.

Lytenava™ wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (neo-vascular age-related macular degeneration, nAMD) [1].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für das Anwendungsgebiet

- Aflibercept

oder

- Faricimab

oder

- Ranibizumab

als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [2].

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab gamma werden im Modul 4 A des vorliegenden Dossiers auf der Grundlage der zulassungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) NORSE TWO gegenüber der ZVT Ranibizumab dargestellt. Die Ergebnisse der RCT NORSE ONE werden supportiv dargestellt.

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).

Am 24.07.2024 hat unter der Vorgangsnummer 2024-B-119 ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA stattgefunden. Es wurde durch den G-BA gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch die oben genannten zVT festgelegt [2]

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. 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 0 und 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Bevacizumab gamma wurden der aktuellen Fachinformation (FI) entnommen [1].

Die Angaben zur zVT wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 24.07.2024 mit der Vorgangsnummer 2024-B-119 [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Outlook Therapeutics Limited. Fachinformation. Lytenava™ 25 mg/ml Injektionslösung. [Stand 01/2025]. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-119 - Bevacizumab gamma zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (nAMD). 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition der Erkrankung und erster Überblick

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine chronische und progrediente Augenerkrankung, die durch degenerative Veränderungen der Netzhautmitte, der sogenannten Makula, gekennzeichnet ist [1-4]. Die Makula, die auch als „gelber Fleck“ (Macula lutea) bezeichnet wird, ist der Teil des Auges, der das Sehzentrum bildet, da dieses in der Mitte der Netzhaut (Retina), direkt auf der Hauptsehachse liegt (Abbildung 3-1). Insbesondere im Zentrum der Makula, wo sich die sogenannte Sehgrube (Fovea centralis), eine Art Einsenkung der Netzhaut, befindet, sind die meisten auf farbiges Licht spezialisierten Photorezeptoren (Zapfen) lokalisiert, dieser Bereich im menschlichen Auge bildet die Stelle des schärfsten Sehens. Im gesunden Auge liegt die gefäßfreie Makula räumlich gesehen im hinteren zentralen Bereich des Augenpols, unterlagert vom retinalen Pigmentepithel (RPE), welches der Bruch-Membran aufsitzt und der anliegenden Aderhaut, die auch als Choroidea bezeichnet wird [1, 3].

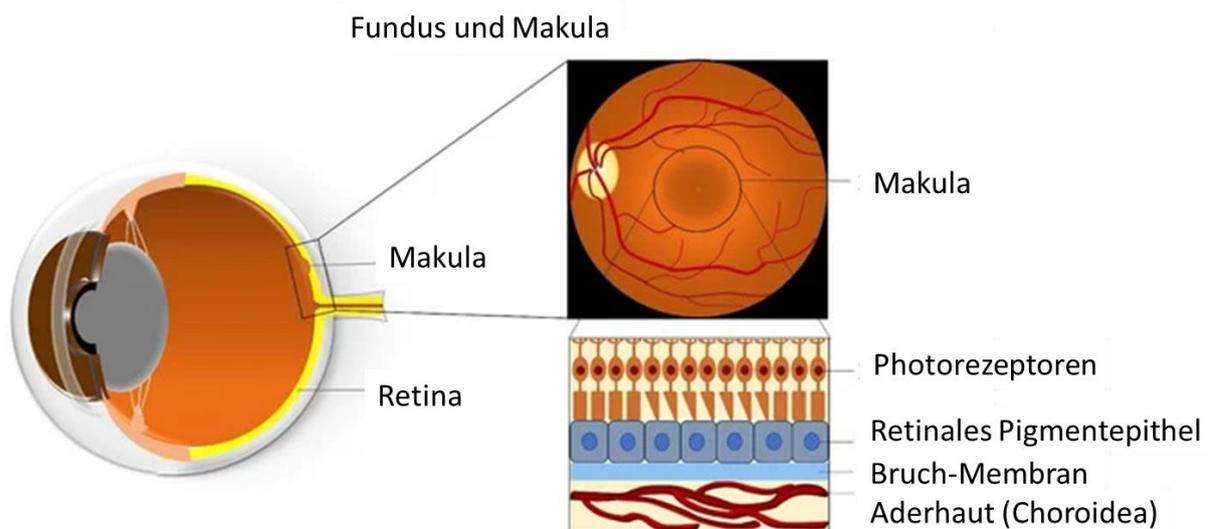


Abbildung 3-1: Schematische Abbildung der Anatomie des Augenfundus und der Makula.

Quelle: modifiziert nach [5]

Verschiedene altersbedingte als auch pathophysiologische Prozesse führen zu spezifischen strukturellen Veränderungen der Makularegion, die in Kombination als kennzeichnend für eine AMD angesehen werden und mit irreversiblen Sehbeeinträchtigungen einhergehen. Dabei hängt das Ausmaß einer Sehverschlechterung häufig vom Schweregrad und Stadium der AMD ab. Die verschiedenen Schweregrade der AMD werden anhand der Beckmann-Klassifikation auf der Grundlage klinischer Befunde kategorisiert und umfassen drei Stadien: Frühe AMD, intermediäre AMD und fortgeschrittene AMD. Das fortgeschrittene Stadium unterteilt sich in die neovaskuläre AMD (feuchte Spätform) sowie die geographische Atrophie (GA, trockene Spätform) [6].

Ursachen und Pathogenese

Die verschiedenen Formen der AMD beeinflussen vor allem die Funktionsweise des RPE und der dort verankerten Photorezeptoren. Das gesunde RPE ist ein einschichtiges Pigmentepithel, das den äußeren Bereich der Blut-Hirn-Schranke bildet. Dabei versorgt das RPE einerseits die RPE-assoziierten Photorezeptoren mit Nährstoffen und reguliert andererseits den Abtransport von Stoffwechselprodukten. Eine wichtige Funktion des RPE besteht in der Beteiligung am Retinolzyklus. Hierbei bereitet das RPE das verbrauchte Sehpigment Rhodopsin wieder auf, welches dann wieder zu den Außensegmenten der Photorezeptoren gelangt [2]. Mit zunehmendem Alter nimmt die Funktionsfähigkeit der RPE ab, was in der Folge die Pathogenese der AMD begünstigt [7].

Charakteristisches Merkmal einer frühen und intermediären AMD ist die Bildung von kleinen, rundlich-gelben Ablagerungen unterhalb oder innerhalb der RPE-Zellschicht, welche als sogenannte Drusen bezeichnet werden (Abbildung 3-2) [2, 4, 8]. Drusen sind retinale Stoffwechselabfallprodukte, vorwiegend aus der RPE-Zellschicht stammend, die sich zu „weichen“ oder „harten“ Aggregaten (in einer Größenordnung von $< 65 \mu\text{m}$ bis hin zu $> 125 \mu\text{m}$) zusammen lagern und aus diversen nicht-zellulären Komponenten bestehen. Hierzu zählen u. a. Plasmaproteine, Lipoproteine, oder auch Komplementfaktoren des humoralen Immunsystems (z. B. Serum Amyloid P). Die Anwesenheit von Drusen mindert einerseits die Nährstoffzufuhr, und initiiert, als Teil der angeborenen Immunabwehr, andererseits auch die Aktivierung des Komplementsystems. Diese Aktivierung des Immunsystems führt zu lokalen Entzündungsreaktionen, die in der Spätfolge mit einer Degeneration der RPE-Zellschicht sowie der Photorezeptoren einher geht, welches im fortgeschrittenen Stadium charakteristisch für die GA, ist (Abbildung 3-2) [2]. Neben der Anwesenheit von Drusen, sind auch eine Hyper-/Hypopigmentierung der RPE Kennzeichen einer frühen und intermediären AMD, bei der Pigmentzellen unterhalb des RPE in äußere Netzhautschichten migrieren und so nicht weiter den Photorezeptoren zur Verfügung stehen [2, 6].

Die feuchte Spätform der AMD – die neovaskuläre AMD (nAMD) – entsteht häufig aus der frühen oder intermediären AMD bedingt durch das inflammatorische Milieu, das sich bei der Drusenbildung entwickelt [1]. Die nAMD manifestiert sich durch das Einwachsen von Blutgefäßen aus der Aderhaut (Choroidea) in das RPE bis in den Bereich der Makula, auch bezeichnet als choroidale Neovaskularisation (CNV) (Abbildung 3-2) [2, 4]. Bei diesem Prozess wird die Bruch-Membran durchbrochen und das neue Gefäßgeflecht breitet sich

unterhalb der RPE oder zwischen RPE und Photorezeptoren aus. Die unreife Gefäßarchitektur dieser neuen pathologischen Blutgefäße ist jedoch instabil und daraus resultierend übermäßig permeabel, wodurch Einblutungen und Ödembildungen im subretinalen oder subretinalen pigmentepithelialen Raum auftreten, häufig verbunden mit einer späteren Narbenbildung, was erhebliche Sehverschlechterungen bis hin zum Sehverlust nach sich ziehen kann [4, 5]. Pathogenetisch ist die Entstehung einer CNV hochkomplex und bisweilen nicht vollständig erforscht. Als entscheidend wird aber vor allem eine Dysbalance pro- und anti-angiogenetischer Faktoren (Förderung und Hemmung des Wachstums von Blutgefäßen) angesehen, vor allem hervorgerufen durch lokale Entzündungs- und Immunreaktionen, die u. a. mit der Anwesenheit von Drusen einhergehen oder durch weitere zusätzliche Risikofaktoren wie Alter, Rauchen, Hypercholesterinämie, genetische Prädisposition oder externe Umwelteinflüsse begünstigt werden [9, 10]. In der Folge wird die Ausschüttung des pro-angiogenetischen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF-A) angeregt. VEGF-A stimuliert durch die Bindung an dessen Rezeptor (VEGFR) nachgeschaltete pro-angiogenetische Signalkaskaden, die zur Endothelzellproliferation und somit zur Neubildung von Blutgefäßen aus der Aderhaut herausführen und damit eine CNV manifestieren [1, 2, 10]. Das Endstadium, das aus einer nAMD resultiert, ist eine subretinale, bindegewebsartige (fibrovaskuläre) Narbe (auch als Junius-Kuhnt-Makulopathie bezeichnet), die weiterhin wachsen kann und mit zusätzlicher Neovaskularisierung verbunden ist [11].

Klassifikation nach Stadien bzw. Schweregrade

Die Einteilung der AMD in verschiedene Formen erfolgt maßgeblich auf Basis der klinischen Merkmale, durch die sich die AMD äußert. Dennoch wurde die Klassifikation der AMD in der Vergangenheit häufig diskutiert und mehrfach modifiziert [5]. Die derzeit in der wissenschaftlichen Literatur inklusive der Leitlinien verwendete Systematik ist das Beckmann-Klassifikationssystem, wonach die AMD in ein frühes, ein intermediäres sowie ein Spätstadium eingeteilt wird (Abbildung 3-2). Letzteres untergliedert sich in die GA sowie die nAMD [6, 12].

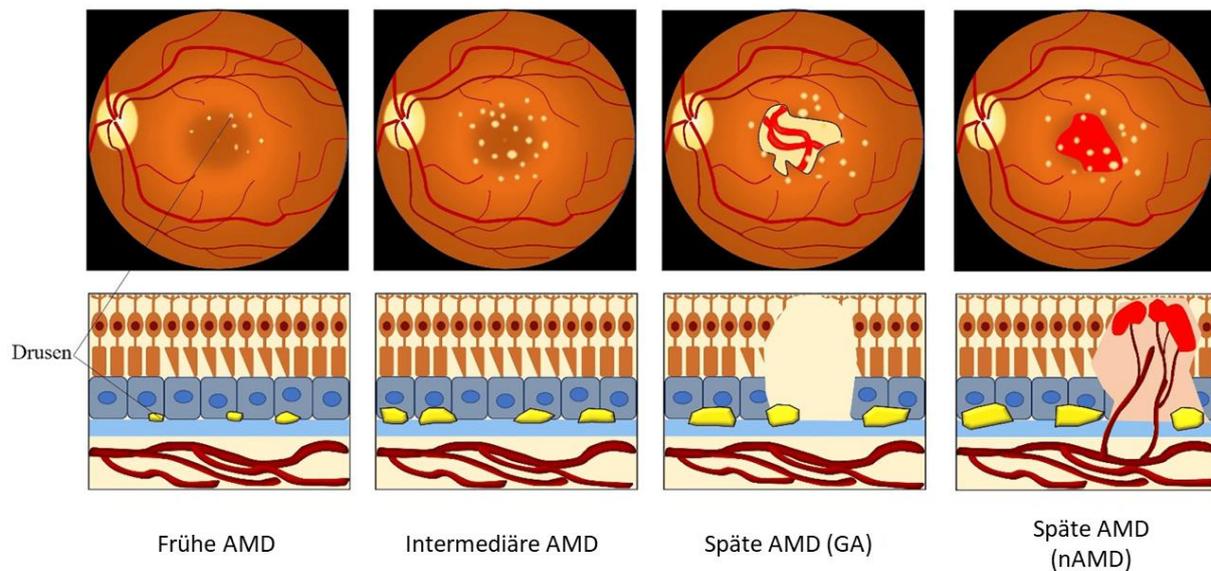


Abbildung 3-2: Pathologie der verschiedenen Phasen einer AMD von der frühen Phase bis hin zur späten, fortgeschrittenen GA sowie nAMD.

In Gelb angedeutet sind die charakteristischen Stoffwechselablagerungen in Form von Drusen, die mit Fortschreiten der AMD größer werden. Die GA ist gekennzeichnet durch die Degeneration des RPE mitsamt der dort lokalisierten Photorezeptoren. Bei der nAMD wachsen unreife Blutgefäße aus der Aderhaut in die Makula, die dort zu Einblutungen sowie Ödem- und Narbenbildung führen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert

Quelle: modifiziert nach [5]

Dabei ist die frühe AMD gekennzeichnet durch die Anwesenheit von mittelgroßen Drusen (> 63 und $\leq 125 \mu\text{m}$), ohne weitere Auffälligkeiten innerhalb des RPE, während das intermediäre Stadium über die Anwesenheit großer Drusen ($> 125 \mu\text{m}$) und/oder Auffälligkeiten der RPE-Zellschicht definiert ist. Die GA als Spätform manifestiert sich durch den irreversiblen Verlust des RPE und den dort verankerten Photorezeptoren, welches in der Folge zu einer Sehverschlechterung führt (Tabelle 3-1). Charakteristisch für die nAMD als weitere Spätform der AMD ist die CNV, bei der neue, instabile Blutgefäße in die Retina einwachsen, was mit Einblutungen und Ödembildung einhergeht und in einer Ablösung der Retina oder RPE mündet, verbunden mit einem rapiden Verlust der Sehfähigkeit [5].

Tabelle 3-1: Klinische Klassifikation der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) nach Beckmann

Klassifikation	Klinische Manifestierung
Keine AMD	Keine Drusen, unauffälliges RPE
Normaler Alterungsprozess	Drusen $\leq 63 \mu\text{m}$, unauffälliges RPE
Frühe „trockene“ AMD	Drusen $> 63 \mu\text{m}$ und $\leq 125 \mu\text{m}$, unauffälliges RPE
Intermediäre „trockene“ AMD	Drusen $> 125 \mu\text{m}$, und/oder auffälliges RPE
Späte AMD	GA (späte „trockene“ AMD) und/oder nAMD (späte „feuchte“ AMD)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quelle: [6]	

Die für eine nAMD charakteristische CNV kann weiterhin anhand der Lokalisation des gebildeten Gefäßnetzwerkes eingeteilt werden. Diese Klassifikationssysteme beruhen auf speziellen bildgebenden Verfahren: auf der optischen Kohärenztomographie (OCT) sowie der Fluoreszein-Angiographie (FA) [13, 14]. Bei dem ersten Klassifikationssystem basierend auf der OCT wird zwischen drei CNV-Typen unterschieden. Typ 1-CNV sind solche, bei denen das neue Gefäßnetzwerk aus der Choriokapillaris zwischen RPE und Bruch-Membran einwächst. CNV vom Typ 2 werden jene neuen Gefäßnetzwerke zugeordnet, die aus der Choriokapillaris durch den RPE-/Bruch-Membran-Komplex direkt in den subretinalen Raum wachsen. Die CNV vom Typ 3 zeigt sich in Form klinisch winziger intra- und subretinaler Blutungen, mit Ursprung im tiefen Kapillarbett der Netzhaut, auch als retinale angiomatöse Proliferation (RAP) bezeichnet [13, 15-17]. Eine weitere, jedoch seltene Form der nAMD, die der Typ 1-CNV zugeordnet wird, ist die polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV). Die Merkmale einer PCV sind abnorme röhren- und polypförmige Gefäße, welche häufiger bei jungen Menschen sowie bei asiatischen, hispanischen und schwarzen Bevölkerungsgruppen auftreten [4]. Diese Form der nAMD ist nicht immer mit der Ausbildung von Drusen assoziiert, verläuft aber häufig mit Einblutungen (hämorrhagisch) [4]. Insgesamt hat die OCT als Messmethode einen hohen diagnostischen Wert, die Bedeutung der OCT bei der Klassifikation der nAMD ist jedoch noch nicht abschließend geklärt, da die Lokalisation neuer Blutgefäße in der RPE-Schicht nicht immer einwandfrei zugeordnet werden kann [14].

Das Klassifikationssystem basierend auf der FA unterscheidet die nAMD nach klassischer und okkulten CNV [14]. Demnach liegt eine klassische nAMD vor, wenn die CNV aus der Choriokapillaris erwächst und die Bruch-Membran durchbrochen hat. In der FA wird dies sichtbar durch klar abgegrenzte neovaskuläre Membranen mit hoher Fluoreszenzintensität und intensiver Leckage, die sich mit der Zeit verstärkt und vergrößert [14]. Die okkulte CNV ist in der Bildgebung weniger deutlich abgrenzbar, daher gibt es weniger klar definierte Bereiche der Hyperfluoreszenz. Meist ist die Leckage in der Tiefe der Choriokapillaris oder am RPE lokalisiert und mit einem gesprenkelten Erscheinungsbild verbunden. Insgesamt ist die klassische Form der CNV als aggressivere Variante im Vergleich zu der okkulten Form anzusehen. Eine CNV muss nicht ausschließlich als klassisch oder okkult eingestuft werden, sondern kann sowohl klassische als auch okkulte Anteile enthalten. Eine CNV wird dann als

vorwiegend klassisch (Anteil > 50 %), minimal klassisch (Anteil ≤ 50 %) oder okkult (0 %) ohne klassische Anteile bezeichnet [18].

Mittlerweile werden die verschiedenen CNV-Typen heutzutage nicht mehr strikt nach einem der Bildgebungsverfahren kategorisiert, sondern die strukturellen Informationen, die die verschiedenen Verfahren in unterschiedlicher Präzision liefern, werden gemäß eines Konsensusartikels (CONAN-Group) zu einer einheitlichen Kategorie zusammengefasst [14, 17]. Demnach werden CNV unter dem Begriff der makulären Neovaskularisation (MNV) zusammengefasst. Die bisherige okkulte CNV oder Typ 1-CNV entspricht nun einer Typ 1-MNV und die klassische CNV oder Typ 2-CNV entspricht der Typ 2-MNV. Der Subtyp der PCV wird einer Typ 1-MNV zugeordnet. Darüber hinaus wird eine RAP als Typ 3-MNV beschrieben (siehe Tabelle 3-1) [17].

Tabelle 3-2: Übersicht zur nAMD-Nomenklatur

Bisherige Nomenklatur	CONAN-Nomenklatur	Histologie
Okkulte CNV/ Typ 1-CNV	Typ 1-MNV	Neovaskularisierung aus der Choriokapillaris stammend, lokalisiert zwischen RPE und Bruch-Membran
PCV	Typ 1-MNV	Verzweigtes Gefäßnetz und aneurysmatische Erweiterungen am äußeren Rand der expandierenden Läsion
Klassische CNV/ Typ 2-CNV	Typ 2-MNV	Neovaskularisation aus der Choriokapillaris, wächst durch den RPE-/Bruch-Membran-Komplex in den subretinalen Raum
RAP	Typ 3-MNV	Neovaskularisation, aus dem tiefen Kapillarplexus, wächst in Richtung der äußeren Netzhaut
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [17]		

Weiterhin wird die CNV nicht nur gemäß Fluoreszenzmuster eingestuft, sondern auch in Anlehnung an die Entfernung zum Makulazentrum in extrafoveal, juxtafoveal oder subfoveal [19].

Diagnose der Erkrankung

Für den Behandlungserfolg der nAMD ist eine möglichst frühe Diagnose entscheidend, um den Verlust der Sehstärke und weitere damit verbundenen Komplikationen zu verlangsamen. Für die Diagnosestellung der nAMD haben sich eine Überprüfung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) (Snellen-Sehtest), eine Gesichtsfeldmessung (Perimetrie), eine Überprüfung des zentralen Sehens (Amsler-Gitter-Test), die ophthalmoskopische Untersuchung, die FA sowie die OCT als Diagnosestandards bewährt [9, 20, 21].

Eine Überprüfung der bestkorrigierten Sehschärfe erfolgt in der Regel durch eine Buchstabenstafel, mit jeweils fünf schwarzen Buchstaben pro Reihe, die in einem bestimmten Maß mit jeder weiteren Reihe kleiner werden. Die Sehleistung wird anhand der durch den

Patienten erkennbaren Buchstaben oder Reihen unter Einbeziehung der aktuellen Sehstärke (bestkorrigiert) ermittelt [22].

Das Amsler-Gitter besteht aus einem quadratischem Rastergitter mit geraden Linien und einem zentralen schwarzen Punkt. Werden die geraden Linien als verzerrt oder verschwommen wahrgenommen (Metamorphopsien), kann dies auf eine nAMD hindeuten [23].

Die ophthalmoskopische Untersuchung steht am Anfang des Diagnoseverfahrens, und umfasst die Untersuchung des Augenhintergrundes (Fundus oculi) mit einem Spaltlampenmikroskop bei geweiteten Pupillen zur Identifikation der für eine nAMD charakteristischen klinischen Merkmale. Diese erkennbaren Merkmale umfassen die Anwesenheit von mittelgroßen bis großen Drusen, eine irreguläre Gefäßstruktur, Abhebung oder Risse des RPE, erkennbare subretinale oder intraretinale Flüssigkeit oder eine disziforme Narbe [4, 8, 12]. Sofern nach diesem Diagnoseverfahren die Möglichkeit der nAMD besteht, sollte die Diagnose mittels FA sowie OCT bestätigt werden [20, 24]. Beide Verfahren werden nachstehend näher erläutert.

Fluoreszenz-Angiographie

Der FA wird eine bedeutende Rolle zur Diagnose der nAMD zugeschrieben. Diese Methode beruht darauf die Durchblutung der Netzhaut und der Choriokapillaris sowie dort lokalisierte Leckagen mittels eines Fluoreszenzfarbstoffes unter Verwendung einer speziellen Kamera darzustellen [25]. Zu diesem Zweck wird dem Patienten Natrium-Fluoreszein in eine periphere Vene injiziert, nach einer kurzen Einwirkzeit wird die Retina mit grünem Licht (Wellenlänge 490 nm) angeregt und die anschließende Fluoreszenzemission (Wellenlänge 520-530 nm) mittels einer speziellen Kamera detektiert. Auf diese Weise entstehen Bildaufnahmen des Fundus, die anhand der Intensität der Fluoreszenz eine Aussage über die Integrität der Blutgefäße zulassen. An den Stellen, an denen eine erhöhte Fluoreszenz erkennbar ist (Hyperfluoreszenz), deutet dies auf eine für nAMD typische CNV mit den typisch porösen Membraneigenschaften hin. Aber auch Drusen, Abhebungen des Pigmentepithels und subretinale Narben zeigen sich durch eine erhöhtes Fluoreszenzsignal. Die FA wird häufig auch verwendet, um die bestehende CNV detaillierter zu charakterisieren. Daher beruht auf dieser Methode ein Klassifikationsmodell hinsichtlich des Ausmaßes und der Lokalisation einer CNV (s. o.) [25]. Neben der initialen Charakterisierung der CNV, kann über die FA auch der Therapieerfolg im Rahmen der Behandlung der nAMD dokumentiert werden [20].

Optische Kohärenztomographie

Die OCT ist eine nicht-invasives, hochauflösendes bildgebendes Verfahren zur Darstellung der Retina sowie Choriokapillaris im Querschnitt [9, 20]. Die Methode der OCT beruht auf dem Prinzip, dass der Augenfundus mit einem breitbandigen nahinfraroten Licht bestrahlt wird (800-1.000 nm) und das entstehende Streulicht so verarbeitet und detektiert wird, dass eine Art Topographie der Netzhaut bzw. Choriokapillaris entsteht [26]. Dadurch ist es möglich, Aussagen über die retinale Struktur, die Anwesenheit von Drusen oder die Neubildung von Blutgefäßen zu treffen. Die OCT ist eine Methode die zur zusätzlichen Bestätigung der nAMD-Diagnose oder zur Überprüfung des Therapieerfolges herangezogen wird, nicht aber als einziges Diagnoseverfahren oder zur differenzdiagnostischen Abgrenzung herangezogen

werden sollte [27]. Es gibt verschiedene Systeme der OCT, mittlerweile wird nahezu ausschließlich die Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) eingesetzt, da diese gegenüber der konventionellen Time Domain (TD)-OCT schneller ist, eine höhere Auflösung liefert und größere Gewebereiche scannen kann [20, 28].

Gemäß der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA) sollte zur initialen Diagnosestellung der nAMD die Bestimmung des bestkorrigierten Visus, die binokulare Ophthalmoskopie, die FA sowie eine SD-OCT-Untersuchung durchgeführt werden. Bei Folgeuntersuchungen ist das gleiche diagnostische Vorgehen angezeigt, mit Ausnahme der FA, die nur bei unklarer Befundlage angeraten ist [29].

Natürlicher Verlauf und Prognose der Erkrankung (Symptomatik und Einfluss auf die Lebensqualität)

Insgesamt ist die Entstehung einer nAMD ein komplexer, multifaktorieller Prozess der zunächst, beginnend mit der frühen AMD, langsam und über Jahre hinweg verläuft, anfangs mit sehr kleinen, subklinischen strukturellen Veränderungen (Drusen). Diese Veränderungen sind initial nicht von normalen Alterungsprozessen zu unterscheiden und verlaufen meist asymptomatisch, weshalb es häufig mehrere Jahre dauert bis spürbare Symptome auftreten [1, 8]. Im Rahmen der Manifestation einer intermediären AMD nehmen die Anzahl und die Größe der Drusen zu. In dieser Phase treten meist erste Symptome auf, die sich vorwiegend in einer Abnahme der Sehleistung zeigen. Betroffene Patienten haben häufig Probleme, in der Dämmerung zu sehen, oder auch dann, wenn die Sehleistung an die Lichtverhältnisse angepasst werden muss (z. B. von hell zu dunkel). Insgesamt kann in diesem Intermediärstadium der Erkrankung das alltägliche Leben noch weitestgehend ohne größere Einschränkungen weitergeführt werden. Mit weiterer Progression der AMD und unter Manifestation der nAMD kommt es zunehmend zu einer irreversiblen Sehstärkenverschlechterung verbunden mit verschwommenem bzw. verzerrtem Sehen in der Nähe oder auch dem Ausfall von Teilen des Gesichtsfeldes (Skotome). Dadurch werden gerade Linien als krumm wahrgenommen, auch bezeichnet als Metamorphopsien. Dies erschwert vor allem Alltagstätigkeiten, wie Lesen oder Autofahren. Studien konnten zeigen, dass eine steigende Sehverschlechterung mit einer großen Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit AMD, insbesondere nAMD, einhergeht und sich in diesem Zusammenhang häufig Depressionen oder Angststörungen manifestieren [30-34]. Darüber hinaus ist bekannt, dass nAMD-Patienten eine stark verminderte Sehschärfe, verzerrte visuelle Wahrnehmungen oder „Pseudohalluzinationen“ haben (Charles-Bonnet-Syndrom) [35]. Diese visuellen Täuschungen rufen bei einigen Patienten Ängste hervor, nicht zuletzt auch vor einer Stigmatisierung als psychisch krank zu gelten [35].

Die nAMD geht mit einem rapiden Verlauf einher [4, 36]. Unbehandelt verlieren Patienten mit nAMD manchmal innerhalb von Tagen ihre Lesefähigkeit und im Mittel innerhalb von zwei Jahren drei Zeilen (15 Buchstaben) an Sehfähigkeit [37]. Allerdings ist der Verlauf der nAMD stark vom neovaskulären Subtyp abhängig [14]. So wird berichtet, dass bei Patienten mit einer Typ 3-CNV, die unter einer RAP leiden, ein drastischer Sehverlust von sechs Zeilen pro Jahr erfolgt, während okkulte Läsionen manchmal für Monate oder Jahre stabil bleiben [14, 38].

Insgesamt zählt die nAMD zu den Hauptursachen einer Erblindung und betrifft weltweit mehr als 2,5 Millionen Menschen. Aufgrund dessen verliert ein erheblicher Anteil der nAMD-Patienten mit der Zeit die Eigenständigkeit und ist gezwungen die Lebensgewohnheiten drastisch umzustellen, welches unmittelbar die Lebensqualität beeinflusst [8].

Zielpopulation

Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel umfasst alle erwachsenen Patienten mit einer diagnostizierten nAMD [39].

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.

Therapie der Erkrankung

Die nAMD ist eine chronische, progrediente Erkrankung, die unbehandelt zu einer starken Seheinschränkung bis hin zur Erblindung führen kann. Obwohl die Behandlung der nAMD mit einem oft langjährigem Kontroll- und ggf. Therapiebedarf einhergeht, ist ein unmittelbarer Therapiestart nach Diagnosestellung von entscheidender Bedeutung, um die Progressionsgeschwindigkeit der nAMD in Bezug auf die Sehfähigkeit zu reduzieren und das Sehvermögen so lange wie möglich zu erhalten [12].

Nach der DOG, der RG sowie dem BVA ist die nAMD bei Anwesenheit einer CNV inklusive PCV oder bei Vorliegen einer RAP mit Leckage (Exsudation) als behandlungsbedürftig anzusehen [12, 40].

Die gegenwärtigen Therapieempfehlungen in Deutschland zur Behandlung der nAMD basieren vorwiegend auf der Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA sowie dessen aktueller Leitlinie [Stand 2023] [12, 40]. Auf europäischer Ebene gibt es eine Leitlinie der European Society of Retina Specialists (EURETINA) [41]. Allerdings umfassen die EURETINA-Richtlinien lediglich Therapieoptionen mit einem Aktualitätsstand bis 2014.

Der etablierte Therapiestandard zur Behandlung der nAMD stellt, gemäß der aktuellen Leitlinie der DOG, der RG sowie des BVA sowie der Behandlungsempfehlung der EURETINA eine intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) von VEGF-Inhibitoren dar [12, 40]. Derzeit in der EU-zugelassene Medikamente in der vorliegenden Indikation sind Ranibizumab (Lucentis[®]/Byooviz[™]/Ranivisio[®]), Aflibercept (Eylea[®]), Brolucizumab (Beovu[®]), Faricimab (Vabysmo[®]), sowie seit 2024 das zu bewertende Arzneimittel Bevacizumab gamma (Lytenava[™]) [39, 42-45]. Generell umfasst die initiale Therapie mit den genannten Arzneimitteln drei IVOM in vierwöchigem Abstand. Bei Faricimab werden vier initiale IVOM verabreicht [46]. Vier Wochen nach der initialen Therapie soll eine Verlaufskontrolle anhand des bestkorrigierten Visus, OCT und Funduskontrolle erfolgen. In Abhängigkeit des Befundes soll die weitere Behandlungsstrategie gewählt werden, die aus drei Behandlungsoptionen besteht: „pro re nata“ (PRN), „Treat & Extend“ (T&E) oder feste Behandlungsintervalle.

Dabei bedeutet PRN, dass die Behandlung bedarfsorientiert in sogenannten Behandlungsserien in Abhängigkeit der Läsionsaktivität innerhalb der CNV erfolgt, demnach wird die Behandlung bei nachgewiesener Inaktivität pausiert. Bei einer aktiven CNV erfolgen bei Ranibizumab und Aflibercept drei IVOM. Es wird empfohlen, Brolucizumab aufgrund dessen längerer Behandlungsintervalle und möglicher Komplikationen (intraokulare Entzündungen) nur alle acht Wochen als Einzel-IVOM zu verabreichen. Für Faricimab kann das PRN-Schema aufgrund fehlender Daten noch nicht empfohlen werden. Nach Beendigung der Behandlungsserie sollte eine Kontrolle alle vier Wochen erfolgen und die Gabe so lange pausiert werden, wie keine Aktivitätszeichen vorliegen [40].

Die Behandlungsoption T&E beinhaltet ein individuelles, jedoch festes Behandlungsintervall in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität [47]. Dies bedeutet, dass bei jedem Kontrolltermin eine IVOM stattfindet. Es wird jedoch angeraten, bei Brolucizumab ein Intervall von acht Wochen und bei den anderen zugelassenen Präparaten von vier Wochen nicht zu unterschreiten [40]. Bei Aktivität bzw. Inaktivität der CNV wird empfohlen, über eine Verkürzung (zwei bis vier Wochen) bzw. Verlängerung (zwei bis vier Wochen) des Behandlungsintervalls zu entscheiden [40].

Feste Behandlungsintervalle sind nicht auf die individuelle Krankheitsaktivität abgestimmt und finden daher im medizinischen Versorgungsalltag keine Anwendung [40]. Bei ungenügender Verbesserung der Behandlung, ist ein Wechsel zwischen den verfügbaren und empfohlenen Arzneimitteln möglich [40]. Eine Beurteilung der Krankheitsaktivität und der Wirksamkeit der Arzneimittel sollte anhand des bestkorrigierten Visus, sowie anhand der Netzhautmorphologie (Flüssigkeitsverteilungen im OCT) beurteilt werden [40].

Für alle aufgeführten Medikamente ergibt sich ein patientenrelevanter Nutzen verbunden mit einer Verbesserung der Sehfähigkeit, verglichen mit dem Verlauf von unbehandelten Patienten [40]. Die derzeitige Studienlage zeigt im gegenseitigen Vergleich allerdings keine Überlegenheit eines der Arzneimittel in Bezug auf die Verbesserung der Sehfähigkeit, weshalb von einer vergleichbaren Wirksamkeit der verfügbaren Behandlungen ausgegangen werden kann. Beim gegenseitigen Vergleich muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Arzneimittel teilweise in unterschiedlichen Behandlungsintervallen verabreicht wurden [40].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Bevacizumab gamma

Bevacizumab gamma ist die ophthalmologische Formulierung des rekombinanten, humanisierten monoklonalen Immunglobulin G (IgG)-Antikörpers der Subklasse 1 (IgG1) Bevacizumab, der primär gegen VEGF-A gerichtet ist und somit dessen pro-angiogenetische Wirkung blockiert. Dadurch wird die weitere Neovaskularisierung reduziert. Ursprünglich wurde Bevacizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms entwickelt, um die tumorinduzierte Angiogenese (Neubildung von Blutgefäßen), die für die Versorgung des Tumors essenziell ist, zu reduzieren [48]. Bisher war der Antikörper Bevacizumab als intravenöse Gabe unter dem Handelsnamen Avastin® zur Behandlung verschiedener fortgeschrittener Tumorerkrankungen in Deutschland zugelassen [41]. In der Studie „Comparison of AMD Treatments Trial“ (CATT) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Avastin® außerhalb der Zulassung (Off-Label) als intravitreale Applikation gegenüber Ranibizumab zur Behandlung der nAMD verglichen. Es zeigte sich, dass beide Therapien sowohl bei monatlicher Verabreichung (Avastin® 1,25 mg, Ranibizumab 0,50 mg) als auch bei befundadaptierter Gabe eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Visusverbesserung aufwiesen [49]. Auch in der multizentrischen Phase III-Studie IVAN (Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation) wurde Avastin® außerhalb der Zulassung als intravitreale Applikation gegenüber Ranibizumab zur Behandlung der nAMD verglichen [50]. Das Behandlungs- und Dosisregime entsprach dem der CATT-Studie. Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf die Visusverbesserung unabhängig vom Behandlungsregime (monatlich oder befundadaptiert). Auch das Sicherheitsprofil/Verträglichkeitsprofil war vergleichbar [50]. Ähnliche Ergebnisse lieferte die BRAMD-Studie (Comparison of Bevacizumab and Ranibizumab in Exudative Age-Related Macular Degeneration), in der ebenfalls Avastin® außerhalb der Zulassung gegenüber Ranibizumab verglichen wurde [51]. Das Dosisregime war analog zur CATT- und IVAN-Studie, das IVOM-Behandlungsregime monatlich. Auch hier zeigte sich bei beiden Therapien bei kontinuierlicher Verabreichung eine vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf die Visusverbesserung. Das Auftreten von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen war zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen [51].

Auch aufgrund dieser Evidenz wird Avastin® in Deutschland und international zur Off-Label-Behandlung der nAMD eingesetzt [41, 52]. Der Hersteller von Avastin® (Roche) hat nie einen Zulassungsantrag (Marketing Authorization Application) für die Indikation nAMD eingereicht. Eine Off-Label-Anwendung ist jedoch sowohl für den Patienten als auch den behandelnden Arzt mit einigen Nachteilen verbunden, wie zum Beispiel der nicht vorhandenen Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers nach § 84 Arzneimittelgesetz (AMG), wenn es zu einem Schaden für den Patienten kommt, sowie haftungsrechtlicher Konsequenzen mit entsprechender Aufklärungspflicht für den Arzt [53].

Avastin[®] ist mit seiner zugelassenen intravenösen Darreichungsform nicht spezifisch für die ophthalmologische Anwendung formuliert. Die Zulassung von Bevacizumab gamma für die Behandlung der nAMD löst die rechtlichen Probleme bei einer Off-Label-Anwendung von Avastin[®] für den Arzt und die Patienten und wird mit seiner speziellen ophthalmologischen Formulierung den hohen Qualitätsanforderungen einer IVOM gerecht. Als zugelassenes Arzneimittel zur intravitrealen Applikation enthält es nur Stoffe, die für diese Art des Eingriffs geeignet sind [54]. Zudem erfüllt es die strengen ophthalmologischen Anforderungen bezüglich mikrobieller Reinheit.

In der Phase-III-Studie (NORSE TWO), die diesem Dossier zugrunde liegt, konnte bei monatlicher Injektion von Bevacizumab gamma eine Vergleichbarkeit gegenüber Ranibizumab (zunächst monatliche Injektionen in den ersten drei Monaten und danach alle drei Monate) in Bezug auf die Wirksamkeit gezeigt werden. Im Rahmen der Studie wurde bei 41,7 % der Patienten nach Behandlung mit Bevacizumab gamma eine Verbesserung der Sehleistung (≥ 15 ETDRS-Buchstaben im BCVA-Score nach elf Monaten im Vergleich zum Baseline-Wert) beobachtet, während dies bei 23,1 % der mit Ranibizumab behandelten Patienten der Fall war ($p=0,0052$) [55, 56]. Der BCVA ist ein Maß für die Veränderung der Sehleistung. Insgesamt führte die Behandlung mit Bevacizumab gamma zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Sehleistung [55]. In den ersten drei Monaten der Studie in denen das Dosierungsschema von Bevacizumab gamma und Ranibizumab identisch war, wurde eine vergleichbare Wirksamkeit beobachtet. Bevacizumab gamma zeigte in der klinischen Prüfung eine gute Verträglichkeit, die Rate der unerwünschten Ereignisse war vergleichbar zu Ranibizumab, und das obwohl Bevacizumab gamma nach drei Monaten dreimal häufiger gegeben wurde als Ranibizumab [55-58].

Mit der Zulassung von Bevacizumab gamma wird die Therapielandschaft der nAMD um ein wirksames und gut verträgliches und für diese Indikation spezifisch zugelassenes Medikament erweitert, dessen Wirkstoff in Form des zur intravenösen Behandlung von onkologischen Erkrankungen zugelassenen Avastin[®] in der Vergangenheit bereits breit Off-Label eingesetzt wurde, wodurch bereits entsprechende Erfahrung in der Anwendung besteht. Die Ergebnisse der NORSE TWO Studie legen nahe, dass Bevacizumab gamma eine Wirksamkeit aufweist, die mit Ranibizumab vergleichbar ist. Die Verträglichkeitsprofile von Bevacizumab gamma und Ranibizumab waren vergleichbar, obwohl Bevacizumab gamma nach der dreimonatigen Anfangsphase häufiger verabreicht wurde [56].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Publizierte epidemiologische Daten zur nAMD

Die AMD ist eine der Hauptursachen für den Verlust des Sehvermögens bei Menschen über 50 Jahren [10, 32, 59]. Insbesondere die nAMD stellt sowohl die Patienten als auch die Gesundheitssysteme weltweit vor erhebliche Herausforderungen [60]. In Deutschland ist die AMD zwar als eine weit verbreitete Erkrankung mit erheblichen individuellen und gesellschaftlichen Auswirkungen anerkannt, doch gibt es nach wie vor kaum umfassende, flächendeckende epidemiologische Daten, die sich speziell auf die diagnostizierten Fälle der nAMD konzentrieren [61]. Einige ophthalmologische Studien berücksichtigen zwar die verschiedenen Stadien der AMD (Früh- Intermediär-, Spätform), differenzieren jedoch die Spätform nicht weiter in die GA und die nAMD [62, 63]. Daraus resultierend ergeben sich derzeit sehr variable Kennzahlen in Bezug auf die Prävalenz und Inzidenz. Die derzeit verfügbaren Daten werden nachfolgend anhand der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Studien dargestellt.

Überblick zur Epidemiologie der nAMD

Die Gesamtprävalenz für die AMD über alle Altersschichten wird von der DOG derzeit mit 11,2 % für die Frühform und 0,5 % für die Spätformen angegeben [64]. Diese Daten beruhen auf einer globalen Metastudie aus dem Jahr 2013, die insgesamt Daten von 130.000 Personen im Alter von 30 bis 97 Jahren berücksichtigte [60]. Die Prävalenzzahlen dieser Studie sind ähnlich wie die Ergebnisse anderer deutscher Kohortenstudien [62, 63, 65, 66].

Tabelle 3-3: Studien zur Prävalenz der AMD und nAMD in Deutschland

Studienname/ Quelle	Studien- region	Daten- grundlage [n]	Alters- spanne [J.]	Prävalenz Frühe AMD [%]	Prävalenz Späte AMD [%]	Prävalenz nAMD [%]
GHS (2014) [65]	Deutschland	4.340	35-74	11,9	0,2	k.A.
AugUR (2016) [62]	Deutschland	3.000	70-95	27,5	7,2	k.A.
KORA (2016) [63]	Deutschland	2.546	25-74	11,35	0,23	k.A.
SHIP (2019) [66]	Deutschland	1.854	29-79	28,68	0,43	0,27

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Schätzungen zur Prävalenz der nAMD in der deutschen Bevölkerung

Die auf deutscher Datenbasis beruhenden Prävalenzzahlen basieren maßgeblich auf den Studien GHS (Gutenberg Health Study) [65], KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) [63] und SHIP (Study of Health in Pomerania) [66]. Darüber hinaus lieferte die prospektive AugUR (Age-related diseases: Understanding genetic and non-genetic influences - a study at the University of Regensburg)-Studie Prävalenzdaten zur frühen und späten AMD bei Personen ab 70 Jahren [62, 64].

In der populationsbasierten GHS-Studie wird eine AMD-Gesamtprävalenz von 12,1 % bei Personen zwischen 35 bis 74 Jahren ermittelt. Dabei werden 11,9 % der frühen AMD und 0,2 % der späten AMD zugeschrieben. Da die nAMD 50 % der späten AMD-Fälle ausmacht, beträgt die Prävalenz der nAMD demnach rechnerisch 0,1 % [62, 65, 67].

Die Studie der Universität Regensburg untersuchte die Prävalenz der frühen und späten AMD bei Personen zwischen 70 bis 95 Jahren. In dieser Untersuchung wurden die Prävalenz des Frühstadiums der AMD mit 27,5 %, des Intermediärstadiums mit 16,7 % und des Spätstadiums mit 7,2 % angegeben. Die Spätform wurde nicht weitergehend zwischen GA und nAMD unterschieden [62], rechnerisch ergibt sich eine nAMD-Prävalenz von 3,6 % (50 % von 7,2 %) [63].

In die ebenfalls populationsbasierte Bevölkerungsstudie KORA wurden Personen im Alter von 25 bis 75 Jahren eingeschlossen. Die durchschnittliche Prävalenz der frühen AMD wurde über aller Altersgruppen hinweg mit 11,4 % angegeben, die Prävalenz der späten AMD mit 0,23 %. Daten zur nAMD wurden auch in dieser Studie nicht ermittelt. Unter der Annahme, dass die nAMD 50% der späten AMD ausmacht, würde sich jedoch rechnerisch eine Prävalenz von 0,12 % ergeben [63].

In der Kohortenstudie SHIP betrug die Altersspanne der untersuchten Personen 29 bis 79 Jahre. Bei 28,68 % der Personen wurde eine Frühform der AMD diagnostiziert, bei 0,43 % die Spätform der AMD. Der Anteil der nAMD betrug 0,27 % [66]. Es handelt sich um die einzige populationsbasierte Querschnittsstudie aus Deutschland, in der explizit die Prävalenz der nAMD prospektiv ermittelt wurde [66].

Schätzungen zur Inzidenz der nAMD

Derzeit sind nur begrenzt Daten zur Inzidenz von nAMD verfügbar. In der zuvor erwähnten GHS-Studie wurde die kumulative Fünf-Jahres-Inzidenz der AMD mit 2 % angegeben. Wenn man annimmt, dass die nAMD etwa 15 % aller AMD-Fälle ausmacht, würde sich eine geschätzte Fünf-Jahres-Inzidenz von 0,3 % ergeben [65].

Aktuelle epidemiologische Daten zur AMD im Jahr 2023 aus Sekundärdatenanalyse

Die aktuellen Informationen zur Verbreitung der AMD in Deutschland zeigen mit Blick auf die oben beschriebenen Studien eine erhebliche Bandbreite an Prävalenz- und Inzidenzzahlen. Gründe dafür sind unterschiedliche Altersspannen in den Studien, aber auch eine fehlende Differenzierung der Spätform der AMD in eine GA oder nAMD. Letzteres liegt auch an der nach wie vor fehlenden adäquaten Kodierung der nAMD in der ICD-10-Systematik. Zwar wurden im Jahr 2020 ICD-10-GM-Codes (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10, deutsche Modifikation) für die trockene und die feuchte AMD eingeführt. Dies berücksichtigt jedoch nicht die aktuelle Klassifikation gemäß der Leitlinien in Frühstadium, Intermediärstadium und Spätstadium, wobei sich Letzteres wiederum in GA und nAMD unterteilt [12]. Es besteht nach wie vor keine Möglichkeit, die nAMD korrekt zu kodieren. Für das aktuelle Dossier wurde trotzdem eine aktuelle Sekundärdatenanalyse anhand von Krankenkassendaten durchgeführt, um eine aktuelle (Bezugsjahr 2023) Datenbasis zur Ableitung von Prävalenz und Inzidenz in diesem Dossier heranzuziehen.

Prävalenz und Inzidenz

Basierend auf der aktuellen Sekundärdatenanalyse ergibt sich für das Jahr 2023 eine Inzidenz von 136.401 Patienten mit feuchter AMD (95 %-KI: 132.952 – 139.917), was einer Rate von 163,44 (95 %-KI: 159,31 – 167,65) Patienten pro 100.000 Einwohnern entspricht (Tabelle 3-4). Die Prävalenzdaten für 2023 werden mit 580.435 Patienten (95 %-KI: 573.298 – 587.638) angegeben. Die korrelierende Prävalenzrate beträgt 695,50 Patienten (95 %-KI: 686,95 – 704,13) pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-4) [68, 69].

Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz bei Patienten mit feuchter AMD (H35.30) in Deutschland im Jahr 2023

Jahr	Bevölkerung in Deutschland ^a	Inzidenz ^b [95 %-KI]		Prävalenz ^b [95 %-KI]	
		Anzahl Patienten in Deutschland ^a	Rate pro 100.000 ^c	Anzahl Patienten in Deutschland ^c	Rate pro 100.000 ^c
2023	83.456.045	136.401 [132.952; 139.917]	163,44 [159,31; 167,65]	580.435 [573.298; 587.638]	695,50 [686,95; 704,13]

a: Statistisches Bundesamt DESTATIS. Ergebnis der Bevölkerungsfortschreibung für Stichtag 31.12.2023 auf Grundlage des Zensus 2022. Stand: 10.01.2025.
b: Die Stichprobengröße der InGef-Datenbank zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz umfasst 3.630.064 Personen im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2021 bis zum 31.12.2023.
c: Die Rate beruht auf dem Verhältnis aus Anzahl der inzidenten/prävalenten Patienten mit feuchter AMD in Deutschland im Verhältnis zur jahresaktuellen Bevölkerung im Jahr 2023 bezogen auf 100.000 Personen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: [68-70]

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden

Die Inzidenz und Prävalenz der feuchten AMD weist keine eindeutige Geschlechtsspezifität auf (Tabelle 3-5). Der Sekundärdatenanalyse zufolge betrug in Deutschland der Anteil an Frauen 60,2 % und 39,8 % an Männern. Auch wenn hier die Prävalenz für Frauen höher liegt als bei Männern, so sind auch in anderen Studien wie der GHS oder KORA-Studie keine eindeutigen geschlechtsspezifischen Trends zu beobachten [63, 65]. Zwar wird der Anteil weiblicher Patienten mit nAMD häufig höher angegeben als der Anteil männlicher Patienten [71], dies kann aber auch darauf zurückgeführt werden, dass in dem betroffenen höheren Alterssegment, weibliche Personen aufgrund der höheren Lebenserwartung einen größeren Anteil bilden [72, 73].

In Bezug auf das Alter ergibt sich bei der Inzidenz und Prävalenz der feuchten AMD eine eindeutige Altersspezifität. Der Sekundärdatenanalyse zufolge erkranken Personen höheren Alters deutlich häufiger als jüngere Menschen an einer feuchten AMD. Das mediane Alter liegt bezüglich der Prävalenz bei 82 Jahren und in Bezug auf die Inzidenz bei 80 Jahren (Tabelle 3-5) [68, 69].

Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz der feuchten AMD in Deutschland im Jahr 2023 stratifiziert nach Alter und Geschlecht

Alterssegment (Jahre)	Patienten mit feuchter AMD (H35.30)			
	Männlich		Weiblich	
	n	%	n	%
Prävalenz				
<50	103	1,03	84	0,55
50-54	85	0,85	86	0,57
55-59	195	1,94	178	1,17
60-64	385	3,83	398	2,62
65-69	659	6,56	779	5,13
70-74	1.279	12,73	1.646	10,83
75-79	1.573	15,65	2.508	16,50
80-84	2.653	26,40	3.987	26,23
85-89	2.241	22,30	3.649	24,01
90-94	718	7,15	1.538	10,12
≥95	157	1,56	346	2,28
Total	10.048	39,8	15.199	60,2
Inzidenz				
<50	45	1,84	38	1,09
50-54	35	1,43	33	0,95
55-59	76	3,10	65	1,87
60-64	130	5,31	135	3,88
65-69	190	7,76	262	7,52
70-74	373	15,22	473	13,58
75-79	372	15,18	630	18,09
80-84	626	25,55	825	23,69
85-89	443	18,08	713	20,47
90-94	135	5,51	255	7,32
≥95	25	1,02	54	1,55
Total	2.450	41,29	3.483	58,71
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [68, 69]				

Limitationen der Sekundärdatenanalyse

Die Forschungsdatenbank des Institutes für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) umfasst Daten von etwa vier Millionen Versicherten und bietet eine nahezu vollständige Erfassung der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen in Deutschland. Die Daten sind repräsentativ für die deutsche Bevölkerung in Bezug auf Alter und Geschlecht. Trotz dieser Stärken gibt es einige Einschränkungen.

Die Krankenkassendaten werden primär für Abrechnungszwecke und nicht für epidemiologische Zwecke gesammelt. Daher sind bei der Verwendung von GKV-Daten entsprechende Datenschutzbestimmungen zu berücksichtigen. Die InGef-Forschungsdatenbank beinhaltet ausschließlich erstattungsfähige Leistungen der Krankenkassen, was dazu führt, dass klinische Daten und nicht erstattungsfähige Leistungen in der Datenbank fehlen. Zusätzlich fehlen detaillierte Informationen zur Krankheitsschwere, Lebensqualität und persönlichen Daten wie Gewicht, Größe, Bildungsniveau, Familienstand, Dosierungsinformationen, Einnahmedaten sowie zur Wirksamkeit und Sicherheit von verschriebenen oder rezeptfreien Medikamenten.

Sowohl im stationären als auch ambulanten Bereich bestehen Einschränkungen hinsichtlich detaillierter Medikamenteninformationen, präziser Medikamentenverordnungen und Patienten-Compliance-Daten. Darüber hinaus erschwert die quartalsweise Erfassung von Behandlungen und Diagnosen die genaue zeitliche Zuordnung zwischen Diagnose und dem entsprechenden Zeitpunkt oder einer Therapiemaßnahme. Patientenzuzahlungen sind nicht in den Gesundheitskosten enthalten, ebenso wenig wie die Kosten, die dem Arbeitgeber vor Beginn des Krankengeldbezugs entstehen, diese sind ebenfalls nicht in den Leistungsdaten erfasst.

Hinsichtlich der zeitlichen Verfügbarkeit von Krankenkassendaten müssen diese zuerst neun Monate in Quarantäne verbleiben, bevor sie für Analysezwecke freigegeben werden, und die Daten stehen maximal sechs Jahre zur Verfügung.

Zusätzliche methodische Limitation ist, dass die aktuell und in der Analyse genutzten ICD-Codes nicht die derzeit verwendete Beckmann-Klassifikation widerspiegeln und daher Daten spezifisch zur nAMD damit nicht erhoben werden können. Die Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz werden daher systematisch überschätzt, da die nAMD nur eine Teilmenge der „feuchten“ AMD (ICD-10-GM-Code H35.30; Feuchte altersbedingte Makuladegeneration) darstellt.

Trotz dieser Schwächen bietet die InGef-Datenbank aktuelle Einblicke in die Gesundheitsversorgung und ermöglicht Analysen großer Studienpopulationen über längere Zeiträume.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse ergeben für das Jahr 2023 eine Prävalenz für die feuchte AMD von 580.435 (95 %-KI: 573.298 – 587.638) in Deutschland [68, 69]. Angesichts des supportiven Datenpunktes aus der aktuellen Sekundärdatenanalyse basierend auf dem ICD-10-GM-Code (H35.30) mit der genannten systematischen Überschätzung und bei

gleichzeitiger Berücksichtigung der weiterhin bestehenden Unsicherheiten in der Bestimmung der nAMD-Prävalenz, wird im Kontext vorangegangener Bewertungsverfahren in der Indikation (Verfahrensnummern 2023-11-01-D-984 und 2022-10-15-D-886) für die Prävalenz der nAMD in Deutschland im Jahr 2023 eine Spanne von 94.642 bis 580.435 Patienten veranschlagt [74, 75]. Der Mittelwert für diese berechnete Prävalenzspanne beträgt 337.539. Aus der SHIP-Bevölkerungsstudie, die die Prävalenz methodisch am präzisesten erhoben hat (prospektive, repräsentative Bevölkerungsstudie, gezielte ophthalmologische Untersuchung mit präziser Einteilung der AMD gemäß des aktuellen Klassifikationssystems), lässt sich für das Jahr 2023 eine Prävalenz von 225.331 ableiten (83.456.045 in der Gesamtbevölkerung \times 0,027 %) [66]. Der Mittelwert der oben angegebenen Spanne wird daher als die plausibelste Punktschätzung der nAMD-Prävalenz in Deutschland betrachtet. Die im Folgenden weiterhin angegebene Spannen reflektieren die bestehenden Unsicherheiten in der Herleitung.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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).

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde auf Grundlage der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenzberechnung ermittelt und für das Jahr 2025 extrapoliert [68, 69]. Diese Berechnung basiert zum einen auf den aktuellen verfügbaren epidemiologischen Daten aus Krankenkassendaten zur feuchten AMD (H35.30) und berücksichtigt die spezifischen demographischen und klinischen Merkmale der in Frage kommenden Patientenpopulation. Zum anderen berücksichtigt die Angabe in Tabelle 3-6 als Spanne durch eine analog durchgeführte Extrapolation einer unteren Grenze, in Anlehnung an vorherige Verfahren (Verfahrensnummern 2023-11-01-D-984 und 2022-10-15-D-886) in der Indikation, die generellen Unsicherheiten in der Datenlage zur nAMD [74, 75]. Für die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation ergibt sich eine Spanne von 96.117 bis 566.869 Patienten in Deutschland [68, 69]. Die Spanne für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt 85.522 bis 504.384 [68, 69]. Damit liegt der Mittelwert der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation bei 294.953. Unter Berücksichtigung der Kennzahlen aus der SHIP-Studie [66] wird dieser Mittelwert, analog zur Anzahl der Patienten in Deutschland (Abschnitt 3.2.3), als plausibelster Wert betrachtet.

Tabelle 3-6: 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)
Bevacizumab gamma	331.493 (96.117 bis 566.869 ^a)	294.953 (85.522 bis 504.384 ^a)
a: Extrapolationen für das Jahr 2025, basierend auf einem moderaten Wachstum der deutschen Bevölkerung (G2L2W2) gemäß DESTATIS [70]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [68, 69, 74, 75]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese – wenn möglich – durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein

Datenanalyse zur Bestimmung der Zielpopulation aus Sekundärdaten

Grundlage für die Berechnung der Population (feuchte AMD) ist das Jahr 2023. Dabei wird die Anzahl der Zielpopulation ins Verhältnis zu allen Personen in der InGef-Forschungsdatenbank gesetzt, die zwischen dem 1. April 2022 und dem 31. Dezember 2023 kontinuierlich beobachtbar waren. Zudem wird die Population auf 100.000 Individuen bezogen. Daraus ergeben sich die folgenden Formeln für die Berechnung für das Jahr 2023:

$$\text{Population (feuchte AMD)} = \frac{\text{Population (feuchte AMD) in 2023}}{\text{Alle Patienten in der InGef-Datenbank (Kontinuierlich beobachtbar vom 01.04.2022-31.12.2023)}} \times 100.000$$

Die Population (feuchte AMD) wurde sowohl auf die gesamte deutsche Bevölkerung als auch auf den Anteil der deutschen Patienten, die in einer deutschen Krankenversicherung versichert sind, mittels Extrapolation übertragen. Die Extrapolation beruht auf den nachstehenden Berechnungen:

$$\text{Extrapolation Gesamtbevölkerung} = \frac{\text{Anzahl identifizierter Patienten} \times \text{Deutsche Gesamtbevölkerung}}{\text{Anzahl der Patienten in der InGef-Datenbank}}$$

$$\text{Extrapolation GKV-Population} = \frac{\text{Anzahl identifizierter Patienten} \times \text{Deutsche GKV-Population}}{\text{Anzahl der Patienten in der InGef-Datenbank}}$$

Die Berechnungen stützen sich auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2023, die mit 83.456.045 Personen gemäß Deutschem Statistik-Informationssystem (DESTATIS, Ergebnis der Bevölkerungsfortschreibung für Stichtag 31.12.2023 auf Grundlage des Zensus 2022. Stand: 10.01.2025) angegeben wurde [70] sowie auf die GKV-Population, die die Anzahl deutscher Versicherter widerspiegelt und für das Jahr 2023 mit 74.256.932 Personen angegeben wird [76] was einem Anteil von 88,98 % an der Gesamtbevölkerung entspricht.

Die Prognose der Population (feuchte AMD) für die Jahre 2024 bis 2030 basiert auf der Anzahl von Patienten pro 100.000 im letzten verfügbaren Jahr 2023 in der InGef-Forschungsdatenbank, multipliziert mit den prognostizierten deutschen Bevölkerungszahlen für 2024 bis 2030 gemäß Angaben des DESTATIS. Die Trendschätzung verwendete die moderate Variante (G2L2W2) der DESTATIS-Prognosen, die eine moderate Entwicklung der Geburtenrate (G), Lebenserwartung (L) und Nettomigration (W) annimmt. Zusätzlich wurden die Minimal- und Maximalvarianten der Bevölkerungsvorausberechnung von DESTATIS (G1L1W1/G3L3W3) als untere und obere Grenzen für die Trendschätzung einbezogen [68, 69].

Die folgende Formel wurde angewendet, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2024 (als Beispiel) zu berechnen:

$$\frac{\text{Anzahl der Patienten in der Zielpopulation pro 100.000 in 2023}}{100.000} \times \text{antizipierte Gesamtpopulation in Deutschland für 2024 (G2L2W2)}$$

Extrapolation der unter Grenze der Anzahl Patienten in der Zielpopulation auf Basis vorheriger G-BA Verfahren in der nAMD

In vorherigen G-BA-Verfahren in der Indikation nAMD wurde – zuletzt im Jahr 2023 – 94.642 als akzeptierte Untergrenze der Anzahl Patienten in der Zielpopulation in der gesamten deutschen Bevölkerung identifiziert (\cong 85.178 Patienten in der GKV-Zielpopulation; Verfahrensnummern 2023-11-01-D-984 und 2022-10-15-D-886) [74, 75]. In Bezug auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2023 von 83.456.045 (Ergebnisse zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2022) [77] ergibt dies 113,40 Patienten in der deutschen Zielpopulation pro 100.000 Einwohner [70]. Die Prognose der Anzahl Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2024 bis 2030 erfolgte analog zum obigen Vorgehen.

Einordnung zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen

Im Anwendungsgebiet der nAMD wurden bislang Nutzenbewertungen für die Wirkstoffe Faricimab, Brolucizumab, und Aflibercept beim G-BA eingereicht und beschlossen (Verfahrensnummern 2022-10-15-D-886, 2020-03-15-D-514, 2023-11-01-D-984 und 2012-12-15-D-052). Die in diesem Dossier über die Sekundärdatenanalyse berechnete Anzahl an prävalenten GKV-Patienten in der feuchte AMD-Population stellt eine systematische Überschätzung für die relevante nAMD-Population dar und liegt innerhalb der oberen Spannbreite der im Rahmen der Nutzenbewertung von Faricimab und Brolucizumab in den Beschlüssen des G-BA aufgeführten Patientenzahlen (85.200 – 681.400 GKV-Patienten in der Zielpopulation) [74, 75]. Im Nutzendossier von Aflibercept wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine geringere Patientenzahl genannt (345.594 Patienten), am Ende dieses

Verfahrens legte der G-BA eine noch niedrigere Anzahl von ca. 305.000 Patienten mit nAMD in der GKV fest. Diese Anzahl von 305.000 Patienten liegt innerhalb der in diesem Dossier hergeleiteten Spanne von 85.522 bis 504.384 Patienten in der GKV-Zielpopulation (extrapoliert auf das Jahr 2025) [68, 69] und unterstreicht – auch unter Berücksichtigung der Kennzahlen zur nAMD aus der SHIP-Studie [66] – die Annahme, dass der Mittelwert der Spanne von 294.953 eine plausible Punktschätzung der Patientenzahlen in der GKV darstellt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-7: Anzahl GKV Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren (2026 – 2030)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)				
	2026 ^a	2027 ^a	2028 ^a	2029 ^a	2030 ^a
Bevacizumab gamma	295.375 (85.645 bis 505.104)	295.721 (85.745 bis 505.697)	295.994 (85.824 bis 506.164)	296.196 (85.883 bis 506.509)	296.328 (85.921 bis 506.734)

a: basierend auf einem moderaten Wachstum der deutschen Bevölkerung (G2L2W2) gemäß DESTATIS [70].
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [68, 69]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Bevacizumab gamma	Erwachsene Patienten mit nAMD	Zusatznutzen nicht belegt.	294.953 (85.522 bis 504.384)

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

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bestehen könnte, entspricht der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und wird mit 85.522 bis 504.384 angegeben. Der untere Grenzwert basiert auf den Angaben zu Beschlüssen der früheren Verfahren von Faricimab und Brolucizumab (Verfahrensnummern 2022-10-15-D-886, 2020-03-15-D-514, 2023-11-01-D-984) [74, 75]. Der obere Grenzwert entstammt der Sekundärdatenanalyse, die diesem Dossier zugrunde liegt [68, 69]. Damit liegt der Mittelwert der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation bei 294.953. Unter Berücksichtigung der Kennzahlen aus der SHIP-Studie [66] wird dieser Mittelwert, analog zur Anzahl der Patienten in Deutschland (Abschnitt 3.2.3), als plausibelster Wert betrachtet.

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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.

Die unter den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.2 beschriebenen Informationen stammen aus einer orientierenden nicht-systematischen Literaturrecherche nach Fachpublikationen und werden an entsprechender Textstelle zitiert sowie in der Referenzliste aufgeführt. Informationen zur

Diagnostik und Therapie der nAMD basieren primär auf den in Deutschland verfügbaren aktuellen, evidenzbasierter Leitlinien, die im Text referenziert und in der Referenzliste ausgeführt werden.

Die in Abschnitt 3.2.2 dargestellten Daten zur Prävalenz und Inzidenz der nAMD in Deutschland und Europa wurden aus ausgewählten Fachpublikationen korrespondierend zu den entsprechend aufgeführten Studien sowie Sekundärdatenanalysen extrahiert. Des Weiteren wurde Bezug genommen auf die spezifischen Beschlüsse des G-BA sowie die entsprechenden Dossiers aus den Nutzenbewertungsverfahren für Brolicizumab (Verfahrensnummer 2020-03-15-D-514 sowie 2023-11-01-D-984) und Faricimab (Verfahrensnummer 2022-10-15-D-886) [74, 75, 78] im Kontext der nAMD. Die in dem vorliegenden Dossier erneut generierten Daten zur Inzidenz und Prävalenz entstammen einer Sekundärdatenanalyse basierend auf der InGef-Datenbank [68, 69]. Das methodische Vorgehen im Rahmen der Sekundärdatenanalyse wird nachstehend im Detail erläutert.

Datenbasis der Sekundärdatenanalyse

Zur Analyse der Routinedaten wurden Informationen aus der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen. Die InGef-Datenbank beinhaltet anonymisierte Verlaufsdaten von etwa 8,8 Millionen (Stand: Januar 2025) gesetzlich Versicherten, die sich auf 52 Krankenkassen aus ganz Deutschland verteilen. Diese Daten können über einen Zeitraum von bis zu sechs Kalenderjahren verfolgt werden. Die Analyse des vorliegenden Dossiers beruht auf einem Stichprobenumfang von circa vier Millionen Patienten pro Jahr, die nach Alter und Geschlecht repräsentativ für die deutsche Bevölkerung sind (gemäß DESTATIS). Der Beobachtungszeitraum für das vorliegende Dossier erstreckt sich über dem Zeitraum vom 01.01.2019 bis zum 31.12.2023 [68, 69].

Datenerhebung zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der feuchten AMD

Für die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz der feuchten AMD wurde auf die ICD-10-GM-Kodierung zurückgegriffen. Der Diagnosecode H35.30 feuchte altersbedingte Makuladegeneration beinhaltet als Teilmenge auch Patienten mit nAMD [79]. Da das Kodiersystem nicht der aktuellen Systematik nach Schweregrad folgt (Beckmann-Klassifikation), werden unter dem Code H35.30 auch die Früh- und Intermediärformen erfasst und damit beim Heranziehen des Codes für epidemiologische Fragestellungen die Häufigkeit der nAMD systematisch überschätzt.

Prävalenz

Für den Beobachtungszeitraum werden zur Bestimmung der Prävalenz nur Patienten berücksichtigt, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- Patienten, die vom 1. Januar 2021 bis zum 31. Dezember 2023 kontinuierlich beobachtbar sind (einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2023 verstorben sind. Ausgeschlossen sind die Patienten, die zwischen 2021 und 2022 verstorben sind).

- Alle Patienten mit mindestens einem Eintrag des ICD-10-GM-Codes H35.30 für feuchte AMD im stationären Sektor (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) im Zeitraum vom 1. Januar 2023 bis 31. Dezember 2023
- Alle Patienten im ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G") im Zeitraum vom 1. Januar 2023 bis 31. Dezember 2023 mit dem ICD-10-GM-Code H35.30 für feuchte AMD

Dabei markiert die erste beobachtbare ambulante Diagnose das Indexquartal. Für Patienten mit ambulanten Diagnosen ist mindestens ein weiteres Quartal mit einer Diagnose erforderlich, die entweder im selben Kalenderjahr wie das Indexquartal (2022) oder in einem der drei Quartale vor dem Indexquartal liegt (stationäre oder ambulante Diagnosen sind zulässig).

Inzidenz

Zur Bestimmung der Inzidenz werden nur Patienten berücksichtigt, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- Patienten, die vom 1. Januar 2021 bis zum 31. Dezember 2023 kontinuierlich beobachtbar sind (einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2023 verstorben sind. Ausgeschlossen sind die Patienten, die zwischen 2021 und 2022 verstorben sind).
- Alle Patienten mit mindestens einem Eintrag des folgenden ICD-10-GM-Codes H35.30 für feuchte AMD im stationären Sektor (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) im Zeitraum vom 1. Januar 2023 bis 31. Dezember 2023
- Davon wird die Anzahl der Patienten ohne feuchte AMD-Diagnose im Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren (2021 und 2022) ermittelt und als inzidente feuchte AMD-Patienten im Jahr 2023 angegeben.

Datenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz

Grundlage für die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz ist das Jahr 2023. Dabei werden für die über den ICD-10-GM-Code H35.30 identifizierten inzidenten/prävalenten Personen ins Verhältnis zu allen Personen in der InGef-Forschungsdatenbank gesetzt, die zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2023 kontinuierlich beobachtbar waren. Zudem wird die Prävalenz/Inzidenz auf 100.000 Individuen bezogen. Daraus ergeben sich die folgenden Formeln für die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der feuchten AMD für das Jahr 2023:

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl Patienten mit feuchter AMD in 2023}}{\text{Alle Patienten in der InGef-Datenbank (Kontinuierlich beobachtbar vom 01.01.2021-31.12.2023)}} \times 100.000$$

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{Anzahl inzidenter Patienten mit feuchter AMD in 2023}}{\text{Alle Patienten in der InGef-Datenbank (Kontinuierlich beobachtbar vom 01.01.2021-31.12.2023)}} \times 100.000$$

Analog zur Zielpopulation wurde die Prävalenz und Inzidenz für Bevacizumab gamma sowohl auf die gesamte deutsche Bevölkerung als auch auf den Anteil der deutschen Patienten, die in einer deutschen Krankenversicherung versichert sind, mittels Extrapolation übertragen. Die Extrapolation beruht auf den nachstehenden Berechnungen:

$$\text{Extrapolation Gesamtbevölkerung} = \frac{\text{Anzahl identifizierter Patienten} \times \text{Deutsche Gesamtpopulation}}{\text{Anzahl der Patienten in der InGef-Datenbank}}$$

$$\text{Extrapolation GKV-Population} = \frac{\text{Anzahl identifizierter Patienten} \times \text{Deutsche GKV-Population}}{\text{Anzahl der Patienten in der InGef-Datenbank}}$$

Die Berechnungen stützen sich auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2023, die mit 83.456.045 Personen gemäß DESTATIS angegeben wurde [70] sowie auf die GKV-Population, die die Anzahl deutscher Versicherter widerspiegelt und mit 74.256.932 Personen angegeben wird [76] was einem Anteil von 88,98 % an der Gesamtbevölkerung entspricht.

Datenerhebung zur Bestimmung der Population (feuchte AMD)

Die Datenbasis zur Berechnung der Population (feuchte AMD) entspricht der InGef-Datenbank. Für den Beobachtungszeitraum werden zur Bestimmung der Population nur Patienten berücksichtigt, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- Patienten, die vom 1. April 2022 bis zum 31. Dezember 2023 kontinuierlich beobachtbar sind (einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2023 verstorben sind. Ausgeschlossen sind die Patienten, die zwischen 2021 und 2022 verstorben sind).
- Patienten, die ≥ 18 Jahre alt sind (Stichtag 31.12.2023)
- Alle Patienten mit mindestens einem Eintrag des ICD-10-GM-Codes H35.30 für feuchte AMD im ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosensicherheit "G") im Zeitraum vom 1. Januar 2022 bis 31. Dezember 2022
- Alle Patienten mit mindestens einem Eintrag des ICD-10-GM-Codes H35.30 für feuchte AMD im stationären Sektor (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) im Zeitraum vom 1. Januar 2023 bis 31. Dezember 2023

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron*. 2012;75(1):26-39.
2. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*. 2006;58(3):353-63.
3. Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*. 2012;33(4):295-317.
4. Yonekawa Y, Kim IK. Clinical characteristics and current treatment of age-related macular degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(1):a017178.
5. Ruan Y, Jiang S, Gericke A. Age-Related Macular Degeneration: Role of Oxidative Stress and Blood Vessels. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3).
6. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-51.
7. Somasundaran S, Constable IJ, Mellough CB, Carvalho LS. Retinal pigment epithelium and age-related macular degeneration: A review of major disease mechanisms. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2020;48(8):1043-56.
8. Michalska-Matecka K, Kabiesz, A., Nowak, M., Śpiewak, D.,. Age related macular degeneration – challenge for future: Pathogenesis and new perspectives for the treatment. *European Geriatric Medicine*. 2015;6(1):69-75.
9. Lombardo M, Serrao S, Lombardo G. Challenges in Age-Related Macular Degeneration: From Risk Factors to Novel Diagnostics and Prevention Strategies. *Frontiers in medicine*. 2022;9:887104.
10. Hadziahmetovic M, Malek G. Age-Related Macular Degeneration Revisited: From Pathology and Cellular Stress to Potential Therapies. *Front Cell Dev Biol*. 2021;8:612812.
11. De Jong PT. A historical analysis of the quest for the origins of aging macula disorder, the tissues involved, and its terminology: Supplementary issue: Ophthalmic history. *Ophthalmology and eye diseases*. 2016;8:OED. S40523.
12. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA). Leitlinie Nr. 21 der DOG, der RG und des BVA zur Altersabhängigen Makuladegeneration [Stand: 2023]. 2023.

13. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sarraf D. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Developments in ophthalmology*. 2016;56:45-51.
14. Mathis T, Holz FG, Sivaprasad S, Yoon YH, Eter N, Chen L-J, et al. Charakterisierung der Subtypen makulärer Neovaskularisation bei altersbedingter Makuladegeneration zur Optimierung von Behandlungsergebnissen. *Kompass Ophthalmologie*. 2023;9(2):45-52.
15. American Academy of Ophthalmology. Choroidal Neovascularization: OCT Angiography Findings. 2023.
16. Lumbroso B, Rispoli M, Savastano MC. Longitudinal optical coherence tomography-angiography study of type 2 naive choroidal neovascularization early response after treatment. *Retina*. 2015;35(11):2242-51.
17. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616-36.
18. Tomi A, Marin I. Angiofluorographic aspects in age-related macular degeneration. *Journal of medicine and life*. 2014;7 Spec No. 4(Spec Iss 4):4-17.
19. Sharma M, Singerman LJ. Reaffirming the Gold Standard. *Retinal Physician*. 2004.
20. Mowatt G, Hernández R, Castillo M, Lois N, Elders A, Fraser C, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis, monitoring and guiding of treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2014.
21. Yeung L, Hsieh Y-T, Yang C-H, Chen L-J, Chen S-J, Cheng C-K, et al. Management of neovascular age-related macular degeneration: Taiwan expert consensus. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2021;120(12):2061-71.
22. Kniestedt C, Stamper RL. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmology clinics of North America*. 2003;16(2):155-70, v.
23. Tripathy K, Salini B. Amsler grid. 2019.
24. Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Deutsches Arzteblatt international*. 2020;117(29-30):513-20.
25. Stürzlinger H, Genser D, Fröschl B. Evaluation of optical coherence tomography in the diagnosis of age related macula degeneration compared with fluorescence angiography. *GMS health technology assessment*. 2007;3:Doc02.
26. Wang R, Liang Z, Liu X. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography angiography for choroidal neovascularization: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology*. 2019;19(1):162.

27. Kodjikian L, Parravano M, Clemens A, Dolz-Marco R, Holz FG, Munk MR, et al. Fluid as a critical biomarker in neovascular age-related macular degeneration management: literature review and consensus recommendations. *Eye*. 2021;35(8):2119-35.
28. Mylonas G, Ahlers C, Malamos P, Golbaz I, Deak G, Schuetze C, et al. Comparison of retinal thickness measurements and segmentation performance of four different spectral and time domain OCT devices in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(11):1453-60.
29. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA). Stellungnahme: Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. 2014.
30. Abdin AD, Eppinger A, Aljundi W, Abu-Dail Y, Munteanu C, Weinstein I, et al. Vision-Related Quality of Life among Patients with Different Types of Age-Related Macular Degeneration. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2023.
31. Berdeaux GH, Nordmann JP, Colin E, Arnould B. Vision-related quality of life in patients suffering from age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(2):271-9.
32. Slakter JS, Stur M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: impact of the condition and benefits of treatment. *Survey of ophthalmology*. 2005;50(3):263-73.
33. Inan S, Cetinkaya E, Duman R, Dogan I, Inan U. Quality of life among patients with age-related severe macular degeneration assessed using the NEI-VFQ, HADS-A, HADS-D and SF-36 tests. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(1):25-32.
34. Yuzawa M, Fujita K, Tanaka E, Wang EC. Assessing quality of life in the treatment of patients with age-related macular degeneration: clinical research findings and recommendations for clinical practice. *Clinical ophthalmology*. 2013:1325-32.
35. Pang L. Hallucinations Experienced by Visually Impaired: Charles Bonnet Syndrome. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2016;93(12):1466-78.
36. Ricci F, Bandello F, Navarra P, Staurenghi G, Stumpp M, Zarbin M. Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21).
37. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1419-31.
38. Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, Ratiglia R, Staurenghi G. Retinal angiomatous proliferation: natural history and progression of visual loss. *Retina*. 2009;29(6):732-9.

39. Outlook Therapeutics Limited. Fachinformation. Lytenava™ 25 mg/ml Injektionslösung. [Stand 01/2025]. 2025.
40. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA). Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA: Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration [Stand: 15.10.2022]. Die Ophthalmologie. 2023;120(2):169-77.
41. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol. 2014;98(9):1144-67.
42. Bayer AG. Fachinformation Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Stand: 12/2024]. 2024.
43. Roche Registration GmbH. Fachinformation Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung. [Stand: 12/2024]. 2024.
44. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung. [Stand: 02/2023]. 2023.
45. Midas Pharma GmbH. Fachinformation Ranivisio® 10 mg/ml Injektionslösung [Stand: 08/2023]. 2023.
46. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2022;399(10326):729-40.
47. Augsburger M, Sarra GM, Imesch P. Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2019;257(9):1889-95.
48. Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. Targeted oncology. 2017;12(5):599-610.
49. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. The New England journal of medicine. 2011;364(20):1897-908.
50. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmology. 2012;119(7):1399-411.

51. Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM, Verbraak FD, Hoyng CB, Dijkgraaf MG, et al. Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. *PloS one*. 2016;11(5):e0153052.
52. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2018.; 2018.
53. Bundesministerium der Justiz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). § 84 . 1976 [Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html].
54. European Medicines Agency (EMA). EPAR Lytenava (Becavizumab gamma). Reference Number: EMA/136145/2024. 2024.
55. Kunzmann K. Bevacizumab Formulation Significantly Improves wAMD Vision Versus Ranibizumab in NORSE 2. 2021.
56. Rahhal FM, Hu A, Humayun M, George MS, Javid C, Brown JJr, et al. ONS-5010 (bevacizumab-vikg) Safety and Efficacy in Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration. *Osi Retina*. 2024.
57. Kaiser PK, Schmitz-Valckenberg MS, Holz FG. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Biosimilars in Ophthalmology. *Retina*. 2022;42(12):2243-50.
58. Arepalli S, Kaiser PK. Pipeline therapies for neovascular age related macular degeneration. *Int J Retina Vitreous*. 2021;7(1):55.
59. Singh RP, Avery RL, Barakat MR, Kim JE, Kiss S. Evidence-Based Use of Bevacizumab in the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2024;55(3):156-62.
60. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health*. 2014;2(2):e106-16.
61. Brandl C, Stark KJ, Wintergerst M, Heinemann M, Heid IM, Finger RP. Epidemiologie der altersbedingten Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe*. 2016;113(9):735-45.
62. Stark K, Olden M, Brandl C, Dietl A, Zimmermann ME, Schelter SC, et al. The German AugUR study: study protocol of a prospective study to investigate chronic diseases in the elderly. *BMC geriatrics*. 2015;15:130.
63. Brandl C, Breinlich V, Stark KJ, Enzinger S, Aßenmacher M, Olden M, et al. Features of Age-Related Macular Degeneration in the General Adults and Their Dependency on Age, Sex, and Smoking: Results from the German KORA Study. *PloS one*. 2016;11(11):e0167181.

64. Zimmermann M, Mauschitz M, Finger R, Schuster A. Weißbuch zur ophthalmologischen Versorgungssituation in Deutschland 2023: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); 2023 [Verfügbar unter: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2023/09/DOG-Weissbuch-2023.pdf>].
65. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2014;252(9):1403-11.
66. Lüdtke L, Jürgens C, Ittermann T, Völzke H, Tost F. Age-Related Macular Degeneration and Associated Risk Factors in the Population-Based Study of Health in Pomerania (SHIP-Trend). Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2019;25:6383-90.
67. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. Ophthalmology. 2012;119(3):571-80.
68. Cencora. Prevalence and Incidence of Patients with wAMD and the Target Population of bevacizumab gamma in Germany - Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for bevacizumab gamma. Report. 2025.
69. Cencora. Prevalence and Incidence of Patients with wAMD and the Target Population of bevacizumab gamma in Germany - Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for bevacizumab gamma. Results Tables. 2025.
70. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2025 [Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2023-basis-2022.html>].
71. Creuzot-Garcher CP, Srour M, Baudin F, Daien V, Dot C, Nghiem-Buffet S, et al. Incidence and Prevalence of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in France between 2008 and 2018: The LANDSCAPE Study. Ophthalmology science. 2022;2(1):100114.
72. Baum F, Musolino C, Gesesew HA, Popay J. New Perspective on Why Women Live Longer Than Men: An Exploration of Power, Gender, Social Determinants, and Capitals. International journal of environmental research and public health. 2021;18(2).
73. Barford A, Dorling D, Davey Smith G, Shaw M. Life expectancy: women now on top everywhere. BMJ (Clinical research ed). 2006;332(7545):808.

74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brolucizumab (Neubewertung nach Fristablauf (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration)). 2024 [Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6578/2024-05-02_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-984_BAnz.pdf].
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) 2023 [Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5956/2023-04-06_AM-RL-XII_Faricimab_D-886_BAnz.pdf].
76. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13 2024 [Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf].
77. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Code: 12411-0001 - Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 2024 [Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0001>].
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) 2020 [Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4449/2020-09-03_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-514_BAnz.pdf].
79. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2025. Affektionen der Aderhaut und der Netzhaut (H30-H36). H35.30 Altersbedingte feuchte Makuladegeneration. 2024 [Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2025/block-h30-h36.htm>].

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 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Bevacizumab gamma					
Bevacizumab gamma (Lytenava™), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	1× monatlich für 3 Behandlungen (3×) anschließend bedarfsorientierte Therapie (Intervalllänge basierend auf Krankheitsaktivität) (0–9×)	3 (Min.), 12 (Max.)	1	3 (Min.), 12 (Max.)
Bevacizumab gamma (Lytenava™), Folgejahre		Patientenindividuell unterschiedlich (0–12×)	0 (Min.), 12 (Max.)	1	0 (Min.), 12 (Max.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aflibercept					
Aflibercept (Eylea®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	1× monatlich für 3 Behandlungen (3×) anschließend 1× alle 2 Monate (1×) bis T&E (Verlängerung des Intervalls um 14–28 Tage) (2–3×)	6 (Min.), 7 (Max.)	1	6 (Min.), 7 (Max.)
Aflibercept (Eylea®), Folgejahre		1× alle 2 Monate bis T&E (Verlängerung des Intervalls um 14–28 Tage) (0–6×)	0 (Min.), 6 (Max.)	1	0 (Min.), 6 (Max.)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Faricimab					
Faricimab (Vabysmo®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	1× alle 4 Wochen für 4 Behandlungen (4×) anschließend 1× nach 24 Wochen (1×) anschließend 1× alle 8-16 Wochen (1-4×)	6 (Min.), 9 (Max.)	1	6 (Min.), 9 (Max.)
Faricimab (Vabysmo®), Folgejahre		1× alle 8-16 Wochen (3,3-6,5×) ^a	3,3 (Min.) ^a , 6,5 (Max.) ^a	1	3,3 (Min.) ^a , 6,5 (Max.) ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ranibizumab					
Ranibizumab (Ranivisio®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	1× monatlich für 3 Behandlungen (3×) anschließend T&E (Verlängerung des Intervalls um max. 2 Wochen) (4-9×)	7 (Min.), 12 (Max.)	1	7 (Min.), 12 (Max.)
Ranibizumab (Ranivisio®), Folgejahre		1× monatlich bis T&E (Verlängerung des Intervalls um max. 2 Wochen) (0-12×)	0 (Min.), 12 (Max.)	1	0 (Min.), 12 (Max.)
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Die angegebenen rechnerischen Werte mit Dezimalzahlen ergeben sich aus der Länge der Behandlungsintervalle.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: [1-5]</p>					

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Bevacizumab gamma

Bevacizumab gamma wird für die zielgerichtete Therapie der nAMD bei erwachsenen Patienten eingesetzt. Die Anwendung von Bevacizumab gamma erfolgt gemäß den Angaben in der FI von Bevacizumab gamma [1]: Die empfohlene Dosis für eine intravitreale Injektion Bevacizumab gamma beträgt 1,25 mg einmal alle vier Wochen (monatlich). Die Behandlung wird mit einer Injektion pro Monat begonnen, bis die maximale Sehschärfe erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität, d. h. keine Veränderung der Sehschärfe oder anderer Anzeichen und Symptome der Erkrankung unter fortgesetzter Behandlung, vorliegen. Die Kinetik der Wirksamkeit von Bevacizumab gamma deutet darauf hin, dass anfangs drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen erforderlich sein können. Danach kann das medizinische Fachpersonal die Behandlungsintervalle auf der Grundlage der Krankheitsaktivität, beurteilt anhand der Sehschärfe und/oder der anatomischen Parameter, bedarfsorientiert individualisieren. Insgesamt wird im ersten Jahr von drei bis zwölf Behandlungen bzw. Behandlungstagen ausgegangen. Die patientenindividuelle Behandlung mit Intervallen auf der Grundlage der Krankheitsaktivität kann keine (Minimum) bis zwölf Behandlungen (Maximum) in den Folgejahren bedingen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aflibercept

Aflibercept wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der nAMD sowie einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems. Die Anwendung zur Behandlung der nAMD erfolgt gemäß der Angaben in der FI von Aflibercept [2]: Die empfohlene Dosis zur Behandlung der nAMD wird angegeben mit 2 mg pro Injektion und umfasst drei initiale aufeinanderfolgende monatliche intravitreale Injektionen. Danach kann der Arzt basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das Injektionsintervall auf bis zu vier Monate verlängern. Anschließend können unter Aufrechterhaltung eines stabilen funktionellen und/oder morphologischen Befundes die Behandlungsintervalle, wie z. B. mit einem T&E-Dosierungsschema, weiter verlängert werden. Bei funktioneller und/oder morphologischer Verschlechterung, sollte das Behandlungsintervall nach Ermessen des Arztes entsprechend verkürzt werden. Das kürzeste Intervall zwischen zwei Injektionen beträgt in der Erhaltungsphase zwei Monate. Daher wird von sechs bis sieben Behandlungen bzw. Behandlungstagen pro Jahr im ersten Jahr und null bis maximal sechs Behandlungen bzw. Behandlungstagen im Folgejahr ausgegangen.

Faricimab

Faricimab wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der nAMD sowie einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems. Die Anwendung zur Behandlung der nAMD erfolgt gemäß den Angaben in der FI von Faricimab [3]: Die empfohlene Dosis zur Behandlung der nAMD wird angegeben mit 6 mg, angewendet in Form von vier initialen aufeinanderfolgenden monatlichen intravitrealen Injektionen. Anschließend

wird 20 und/oder 24 Wochen nach Einleitung der Behandlung eine Beurteilung der Krankheitsaktivität basierend auf den anatomischen und/oder visuellen Befunden empfohlen, um die Behandlung an den individuellen Patienten anpassen zu können. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen (vier Monate) zu erwägen. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle acht Wochen (zwei Monate) oder zwölf Wochen (drei 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. Daher wird von sechs (Minimum) bzw. neun (Maximum) Behandlungen bzw. Behandlungstagen pro Jahr im ersten Jahr und rechnerisch von 3,30 (Minimum) bzw. 6,50 (Maximum) Behandlungen bzw. Behandlungstagen im Folgejahr ausgegangen.

Ranibizumab

Ranibizumab wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der nAMD. Die Anwendung zur Behandlung der nAMD erfolgt gemäß den Angaben in der FI von Ranibizumab [4, 5]: Die empfohlene Dosis zur Behandlung der nAMD wird angegeben mit 0,5 mg, verabreicht in Form von aufeinanderfolgenden monatlichen intravitrealen Injektionen. Die Behandlung erfolgt so lange 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. Anschließend sollten die Kontroll- und Behandlungsintervalle auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien, vom Arzt festgelegt werden. Daher wird von sieben (Minimum) bzw. zwölf (Maximum) Behandlungen bzw. Behandlungstagen pro Jahr im ersten Jahr und keiner (Minimum) bis zwölf Behandlungen (Maximum) bzw. Behandlungstagen im Folgejahr ausgegangen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).

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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Bevacizumab gamma				
Bevacizumab gamma (Lytenava™), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	3 (Min.), 12 (Max.)	1 Durchstechfl. (1,25 mg)	3 Durchstechfl. (Min) – 12 Durchstechfl. (Max)
Bevacizumab gamma (Lytenava™), Folgejahre		0 (Min.), 12 (Max.)		0 Durchstechfl. (Min) – 12 Durchstechfl. (Max)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aflibercept				
Aflibercept (Eylea®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	6 (Min.), 7 (Max.)	1 Durchstechfl. (2 mg)	6 Durchstechfl. (Min) – 7 Durchstechfl. (Max)
Aflibercept (Eylea®), Folgejahre		0 (Min.), 6 (Max.)		0 Durchstechfl. (Min) – 6 Durchstechfl. (Max)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Faricimab				
Faricimab (Vabysmo®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	6 (Min.), 9 (Max.)	1 Durchstechfl. (6 mg)	6 Durchstechfl. (Min) – 9 Durchstechfl. (Max)
Faricimab (Vabysmo®), Folgejahre		3,3 (Min.) ^a , 6,5 (Max.) ^a		3,3 Durchstechfl. (Min) ^a – 6,5 Durchstechfl. (Max) ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ranibizumab				
Ranibizumab (Ranivisio®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	7 (Min.), 12 (Max.)	1 Durchstechfl. (0,5 mg)	7 Durchstechfl. (Min) – 12 Durchstechfl. (Max)
Ranibizumab (Ranivisio®), Folgejahre		0 (Min.), 12 (Max.)		0 Durchstechfl. (Min) – 12 Durchstechfl. (Max)
a: Die angegebenen rechnerischen Werte mit Dezimalzahlen ergeben sich aus der Länge der Behandlungsintervalle. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1-5]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zur Dosierung und Häufigkeit der Behandlung, die zur Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs verwendet wurden, stammen aus den entsprechenden FI der in Tabelle 3-9 aufgeführten Medikamente [1-5]. Es erfolgen in keinem Fall gewichtsspezifische Dosierungen. Für alle Präparate gilt, dass eine Packungseinheit (Durchstechfl.) eine Lösung zur intravitrealen Injektion enthält, welche in der Menge ausreicht, um eine Einzeldosis mit der jeweiligen Wirkstoffmenge zu entnehmen und zu verabreichen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bevacizumab gamma (Lytenava™)	25 mg/ml Injektionslösung Durchstechfl. (PZN 19370202)	961,59	914,72 [1,77 ^a ; 45,10 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Aflibercept (Eylea®)	40 mg/ml Injektionslösung Durchstechfl. (PZN 09299319)	1.099,42	1.037,41 [1,77 ^a ; 60,24 ^c]
Faricimab (Vabysmo®)	120 mg/ml Injektionslösung Durchstechfl. (PZN 17538376)	963,98	909,46 [1,77 ^a ; 52,75 ^c]
Ranibizumab (Ranivisio®)	10 mg/ml Injektionslösung. 2,3 mg Durchstechfl. (PZN 17946164)	1.200,09	1.132,50 [1,77 ^a ; 65,82 ^c]
Datenstand: 06.03.2025 a: Apothekenabschlag gemäß § 130 Abs. 1 in Verbindung mit Abs. 1a SGB V in Höhe von 1,77 €.			
b: Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel, die nicht an Festbeträge gebunden sind (§ 130a Abs. 1, 3b SGB V) in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers.			
c: Herstellerrabatt bei patentierten Arzneimitteln, die nicht an Festbeträge gebunden sind (§ 130a Abs. 1 SGB V) in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers.			
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quellen: [1-6]			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11 werden die Apothekenverkaufspreise für Packungsgrößen dargestellt, die auf die Bedürfnisse von Patienten und Therapien zugeschnitten sind. Diese Preise wurden unter Berücksichtigung der aktuellen Daten gemäß der Online-Abfrage in der Lauer-Taxe vom 06.03.2025 (Datenstand: 01.03.2025) und der zu dem Zeitpunkt gültigen Abschläge ermittelt [6]. Diese Darstellung basiert ausschließlich auf verfügbaren Originalpackungen im Vertrieb, die jeweils ihre spezifische Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße aufweisen.

Für die finale Kostenermittlung wurden nachstehende Rabatte berücksichtigt [7].

Diese umfassten:

- den Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 in Verbindung mit Abs. 1b, Abs. 3a und Abs. 3b SGB V sowie den Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 in Verbindung mit Abs. 1a SGB V in Höhe von 1,77 € auf den Apothekenverkaufspreis
- den Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel, die nicht an Festbeträge gebunden sind (§ 130a Abs. 1, 3b SGB V) in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
- den Herstellerrabatt bei patentgeschützten Arzneimitteln, die nicht an Festbeträge gebunden sind (§ 130a Abs. 1 SGB V), ein Rabatt von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
- Daraus resultierend berechnen sich die Kosten für die Arzneimittel wie folgt:

$$\begin{aligned} & \text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \\ & \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (1,77 Euro} - \text{weitere gesetzlich} \\ & \text{vorgeschriebene Rabatte} \end{aligned}$$

Zu bewertendes Arzneimittel

Bevacizumab gamma (Lytenava™) wird als 25 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Pharmazentralnummer (PZN) 19370202) dargereicht [1]. Der Apothekenverkaufspreis von Bevacizumab gamma (Lytenava™) beträgt 961,59 Euro. Zur Berechnung der effektiven Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt zum Zeitpunkt 01.03.2025 beträgt 1,77 Euro (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers bei patentfreien, wirkstoffgleichen Arzneimitteln beläuft sich auf 6 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (§ 130a SGB V Abs.1, 1a und 3b). Somit bemessen sich die Kosten für die GKV auf 914,72 Euro.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aflibercept (Eylea®)

Aflibercept (Eylea®) wird als 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche (PZN 09299319) dargereicht [2]. Der Apothekenverkaufspreis von Aflibercept (Eylea®) beträgt 1.099,42 Euro [6]. Zur Berechnung der effektiven Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt zum Zeitpunkt 01.03.2025 beträgt 1,77 Euro (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich auf 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (§ 130a SGB V Abs.1 und 1a). Somit bemessen sich die Kosten für die GKV auf 1.037,41 Euro.

Faricimab (Vabysmo®)

Faricimab (Vabysmo®) wird als 120 mg/ml Injektionslösung (PZN 17538376) dargereicht [3]. Der Apothekenverkaufspreis von Faricimab (Vabysmo®) beträgt 963,98 Euro [6]. Zur Berechnung der effektiven Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt zum Zeitpunkt 01.03.2025 beträgt 1,77 Euro (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich auf 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (§ 130a SGB V Abs.1 und 1a). Somit bemessen sich die Kosten für die GKV auf 909,46 Euro.

Ranibizumab (z. B. Ranivisio®)

Ranibizumab (z. B. Ranivisio®) wird als 10 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche mit 2,3 mg (PZN 17946164) dargereicht [5]. Der Apothekenverkaufspreis von Ranibizumab (Ranivisio®) beträgt 1.200,09 Euro [6]. Zur Berechnung der effektiven Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt zum Zeitpunkt 01.03.2025 1,77 Euro (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich auf 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (§ 130a SGB V Abs.1 und 1a). Somit bemessen sich die Kosten für die GKV auf 1.200,09 Euro.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Bevacizumab gamma				
Bevacizumab gamma (Lytenava™), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	Intraokulärer Eingriff	1	3 (Min.), 12 (Max.)
		Postoperative Behandlung	1	
Bevacizumab gamma (Lytenava™), Folgejahr		Intraokulärer Eingriff	1	0 (Min.), 12 (Max.)
		Postoperative Behandlung	1	
Zweckmäßige Vergleichstherapien: Aflibercept				
Aflibercept (Eylea®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	Intraokulärer Eingriff	1	6 (Min.), 7 (Max.)
		Postoperative Behandlung	1	
Aflibercept (Eylea®), Folgejahr		Intraokulärer Eingriff	1	0 (Min.), 6 (Max.)
		Postoperative Behandlung	1	
Zweckmäßige Vergleichstherapien: Faricimab				
Faricimab (Vabysmo®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	Intraokulärer Eingriff	1	6 (Min.), 9 (Max.)
		Postoperative Behandlung	1	
Faricimab (Vabysmo®), Folgejahr		Intraokulärer Eingriff	1	3,3 (Min.) ^a , 6,5 (Max.) ^a
		Postoperative Behandlung	1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien: Ranibizumab				
Ranibizumab (Ranivisio®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	Intraokulärer Eingriff	1	7 (Min.), 12 (Max.)
		Postoperative Behandlung	1	
Ranibizumab (Ranivisio®), Folgejahr		Intraokulärer Eingriff	1	0 (Min), 12 (Max.)
		Postoperative Behandlung	1	
<p>a: Die angegebenen rechnerischen Werte mit Dezimalzahlen ergeben sich aus der Länge der Behandlungsintervalle.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: [1-5]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-12 genannten zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der FI von Bevacizumab gamma [1] sowie den anderen jeweiligen FI der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie den Tragenden Gründen zum Beschluss der jeweiligen Arzneimittel entnommen [2-5].

Die notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen sind für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien einheitlich und umfassen die Behandlungskosten in Form des intraokulären Eingriffs sowie die erforderlichen postoperativen Kontrollen [8]. Nachstehend werden die Unterschiede basierend auf der variierenden Anzahl der Behandlungen für das jeweilige Arzneimittel detaillierter ausgeführt.

Neben der postoperativen Behandlung folgen weitere regelmäßige Kontrolluntersuchungen. Die Anzahl pro Patient pro Jahr ist dabei in allen Fällen patientenindividuell unterschiedlich und damit nicht bezifferbar.

Zu bewertendes Arzneimittel

Bevacizumab gamma

Jede Behandlung mit Bevacizumab gamma (Lytenava™) geht mit einem intraokulären Eingriff sowie einer postoperativen Behandlung einher. Im ersten Behandlungsjahr werden insgesamt jeweils drei (Minimum) bzw. zwölf (Maximum) intraokuläre Eingriffe sowie postoperative Behandlungen als zusätzliche GKV-Leistung abgerechnet. Im Folgejahr ergeben sich in

Abhängigkeit der Behandlungstage jeweils null bis maximal zwölf intraokuläre Eingriffe sowie postoperative Behandlungen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aflibercept

Jede Behandlung mit Aflibercept (Eylea®) geht mit einem intraokulären Eingriff sowie einer postoperativen Behandlung einher. Im ersten Behandlungsjahr werden insgesamt jeweils sechs (Minimum) bzw. sieben (Maximum) intraokuläre Eingriffe sowie postoperative Behandlungen als zusätzliche GKV-Leistung abgerechnet. Im Folgejahr ergeben sich in Abhängigkeit der Behandlungstage jeweils null bis maximal sechs intraokuläre Eingriffe sowie postoperative Behandlungen.

Faricimab

Jede Behandlung mit Faricimab (Vabysmo®) geht mit einem intraokulären Eingriff sowie einer postoperativen Behandlung einher. Im ersten Behandlungsjahr werden insgesamt jeweils sechs (Minimum) bzw. neun (Maximum) intraokuläre Eingriffe sowie postoperative Behandlungen als zusätzliche GKV-Leistung abgerechnet. Im Folgejahr ergeben sich in Abhängigkeit der Behandlungstage jeweils 3,3 (Minimum) bzw. 6,5 (Maximum) intraokuläre Eingriffe sowie postoperative Behandlungen.

Ranibizumab

Jede Behandlung mit Ranibizumab (z. B. Ranivisio®) geht mit einem intraokulären Eingriff sowie einer postoperativen Behandlung einher. Im ersten Behandlungsjahr werden insgesamt jeweils sieben (Minimum) bzw. zwölf (Maximum) intraokuläre Eingriffe sowie postoperative Behandlungen als zusätzliche GKV-Leistung abgerechnet. Im Folgejahr ergeben sich in Abhängigkeit der Behandlungstage jeweils null bis maximal zwölf intraokuläre Eingriffe sowie postoperative Behandlungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Intraokulärer Eingriff (EBM 36372 / 36371 oder 31372 / 31371)	96,42 bis 206,35
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	20,70 bis 28,88
Datenstand: 1. Quartal 2025 (20.12.2024)	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quellen: [8]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Als Kosten für die GKV ergeben sich pro intraokulären Eingriff 96,42 Euro (EBM Nr. 36372 / 36371, Belegarzt) oder 206,35 Euro (EBM Nr. 31372 / 31371, niedergelassener Arzt). Jede postoperative Behandlung wird mit 20,70 Euro (EBM Nr. 31717, durch den Operateur) oder 28,88 Euro (EBM Nr. 31716, nach Überweisung) berechnet.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Bevacizumab gamma			
Bevacizumab gamma (Lytenava™), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	Intraokulärer Eingriff	289,26 (Min.), 2.476,20 (Max.)
		Postoperative Behandlung	62,10 (Min.), 346,56 (Max.)
Bevacizumab gamma (Lytenava™), Folgejahr		Intraokulärer Eingriff	0 (Min.), 2.476,20 (Max.)
		Postoperative Behandlung	0 (Min.), 346,56 (Max.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aflibercept			
Aflibercept (Eylea®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	Intraokulärer Eingriff	578,52 (Min.), 1.444,45 (Max.)
		Postoperative Behandlung	124,20 (Min.), 202,16 (Max.)
Aflibercept (Eylea®), Folgejahr		Intraokulärer Eingriff	0 (Min.), 1.238,10 (Max.)
		Postoperative Behandlung	0 (Min.), 173,28 (Max.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Faricimab			
Faricimab (Vabysmo®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	Intraokulärer Eingriff	578,52 (Min.), 1.857,15 (Max.)
		Postoperative Behandlung	124,20 (Min.), 259,92 (Max.)
Faricimab (Vabysmo®), Folgejahr		Intraokulärer Eingriff	318,19 (Min.), 1.341,28 (Max.)
		Postoperative Behandlung	68,31 (Min.), 187,72 (Max.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ranibizumab			
Ranibizumab (Ranivisio®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	Intraokulärer Eingriff	674,94 (Min.), 2.476,20 (Max.)
		Postoperative Behandlung	144,90 (Min.), 346,56 (Max.)
Ranibizumab (Ranivisio®), Folgejahr		Intraokulärer Eingriff	0 (Min.), 2.476,20 (Max.)
		Postoperative Behandlung	0 (Min.), 346,56 (Max.)
Datenstand: 1. Quartal 2025 (20.12.2024) Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [8]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Bevacizumab gamma					
Bevacizumab gamma (Lytenava™), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	2.744,16 (Min.), 10.976,64 (Max.)	351,36 (Min.), 2.822,76 (Max.)	-	3.095,52 (Min.), 13.799,40 (Max.)
Bevacizumab gamma (Lytenava™), Folgejahr		0,00 (Min.), 10.976,64 (Max.)	0,00 (Min.), 2.822,76 (Max.)	-	0,00 (Min.), 13.799,40 (Max.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aflibercept					
Aflibercept (Eylea®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	6.224,46 (Min.), 7.261,87 (Max.)	702,72 (Min.) 1.646,61 (Max.)	-	6.927,18 (Min.), 8.908,48 (Max.)
Aflibercept (Eylea®), Folgejahr		0,00 (Min.), 6.224,46 (Max.)	1.411,38 (Max.)	-	0,00 (Min.), 7.635,84 (Max.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Faricimab					
Faricimab (Vabysmo®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	5.456,76 (Min.), 8.185,14 (Max.)	702,72 (Min.) 2.117,07 (Max.)	-	6.159,48 (Min.), 10.302,21 (Max.)
Faricimab (Vabysmo®), Folgejahr		3.001,22 (Min.), 5.911,49 (Max.)	386,50 (Min.) 1.529,00 (Max.)	-	3.387,72 (Min.), 7.440,49 (Max.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ranibizumab					
Ranibizumab (Ranivisio®), 1. Behandlungsjahr	Patienten mit nAMD	7.927,50 (Min.), 13.590,00 (Max.)	819,84 (Min.) 2.822,76 (Max.)	-	8.747,34 (Min.), 16.412,76 (Max.)
Ranibizumab (Ranivisio®), Folgejahr		0,00 (Min.), 13.590,00 (Max.)	2.822,76 (Max.)	-	0,00 (Min.), 16.412,76 (Max.)
Datenstand: 01.03.2025 Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [6, 8]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß der FI von Lytenava™ ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bevacizumab gamma oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI aufgeführten sonstigen Bestandteile eine Kontraindikation. Es gibt keine Daten zur Häufigkeit dieser Kontraindikation bei Patienten mit nAMD. Außerdem darf Lytenava™ nicht angewendet werden, wenn beim Patienten aktive oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektionen vorliegen oder wenn intraokuläre Entzündungen bestehen. In solchen Fällen kann die Behandlung nach dem Abklingen der Entzündung oder Infektion begonnen werden, sodass die Kontraindikation keinen Einfluss auf den Versorgungsanteil hat. Eine Therapie mit Lytenava™ erfolgt erwartungsgemäß überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich.

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.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient bleiben unabhängig vom Versorgungsanteil. Die in Abschnitt 3.2.4 genannte Anzahl an GKV-versicherten Patienten repräsentiert die größtmögliche Zielgruppe in der nAMD. Behandlungen mit Bevacizumab gamma werden nur für einen Teil der Zielgruppe, die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Behandlungskosten bewirken.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt

beziehungsweise 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.

Abschnitt 3.3.1

Die Informationen zum Behandlungsschema und zur Dosierung von Bevacizumab gamma sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien beruhen auf den Angaben der jeweiligen FI [1-5] sowie den Beschlüssen des G-BA zu den jeweiligen Verfahren der Arzneimittel [9-12].

Abschnitt 3.3.2

Die Informationen zum Verbrauch von Bevacizumab gamma sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien beruhen auf den Angaben der jeweiligen FI [1-5] sowie den Beschlüssen des G-BA zu den jeweiligen Verfahren der Arzneimittel [9-12].

Abschnitt 3.3.3

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beruht auf einer Online-Abfrage zum aktuellen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und dem Apothekenverkaufspreis von Bevacizumab gamma (LytenavaTM) und dessen zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Lauer-Taxe[®] (Datenstand: 01.03.2025) [6]. Zudem wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V berücksichtigt.

Abschnitt 3.3.4

Die Informationen zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Bevacizumab gamma sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien beruhen auf den Angaben der jeweiligen FI [1-5] sowie den Beschlüssen des G-BA zu den jeweiligen Verfahren der Arzneimittel [9-12]. Darüber hinaus wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (1. Quartal 2025, Stand 20.12.2024) herangezogen [8].

Abschnitt 3.3.5

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beruht auf einer Online-Abfrage zum aktuellen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und dem Apothekenverkaufspreis von Bevacizumab gamma (LytenavaTM) und dessen zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Lauer-Taxe[®] (Datenstand: 01.03.2025) [6]. Zudem wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V berücksichtigt [7]. Darauf basierend wurden die Jahrestherapiekosten ermittelt [13].

Abschnitt 3.3.6

Die Informationen zu den Kontraindikationen beruhen auf den Angaben der FI [1].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Outlook Therapeutics Limited. Fachinformation. Lytenava™ 25 mg/ml Injektionslösung. [Stand 01/2025]. 2025.
2. Bayer AG. Fachinformation Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Stand: 12/2024]. 2024.
3. Roche Registration GmbH. Fachinformation Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung. [Stand: 12/2024]. 2024.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung. [Stand: 02/2023]. 2023.
5. Midas Pharma GmbH. Fachinformation Ranivisio® 10 mg/ml Injektionslösung [Stand: 08/2023]. 2023.
6. CGM Lauer Apothekenlösungen. Lauer-Taxe® Online 4.0. [Datenstand: 01.03.2025]. 2025.
7. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V). Gesetzliche Krankenversicherung. 2024.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). [Stand: 1. Quartal 2025]. 2024.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) : Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept. [Vorgangsnummer 2012-12-15-D-052] 2013 [Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2356/2013-06-06_AM-RL-XII_Aflibercept_TrG.pdf].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration). [Vorgangsnummer 2020-03-15-D-514] 2020 [Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/528/#beschluesse>].

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brolocizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) (Therapiekosten). [Vorgangsnummer 2023-11-01-D-984] 2024 [Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10642/2024-07-09_AM-RL-XII_Brolocizumab_D-984_Therapiekosten_TrG.pdf].
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) . Arzneimittel: Faricimab (Diabetisches Makulaödem). 2023.
13. Outlook Therapeutics Limited. Berechnung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung für Bevacizumab gamma (Lytenava™). 2025.

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 nachstehenden Angaben wurden der FI zu Bevacizumab gamma (Lytenava™) entnommen [1]:

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der FI)

Dieses Arzneimittel muss von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1,25 mg, die als intravitreale Injektion alle vier Wochen (monatlich) verabreicht wird. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05 ml.

Dauer der Anwendung und Dosisanpassung

Die Behandlung wird mit einer Injektion pro Monat begonnen, bis die maximale Sehschärfe erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität, d. h. keine Veränderung der Sehschärfe oder anderer Anzeichen und Symptome der Erkrankung unter fortgesetzter Behandlung, vorliegen. Die Kinetik der Wirksamkeit von Bevacizumab gamma (siehe Abschnitt 5.1 in der FI/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)) deutet darauf hin, dass anfangs drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen erforderlich sein können. Danach kann das medizinische Fachpersonal die Behandlungsintervalle auf der Grundlage der Krankheitsaktivität, beurteilt anhand der Sehschärfe und/oder der anatomischen Parameter, individualisieren.

Die Kontroll- und Behandlungsintervalle sollen anschließend vom medizinischen Fachpersonal festgelegt werden und auf der Beurteilung der Krankheitsaktivität beruhen, einschließlich klinischer Untersuchungen, Funktionstests oder bildgebender Verfahren (z. B. optische Kohärenztomographie oder Fluoreszenz-Angiographie). Wenn visuelle und anatomische Befunde darauf hindeuten, dass der Patient von einer Fortsetzung der Behandlung nicht profitiert, soll das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Behandlung muss außerdem ausgesetzt werden, wenn dies klinisch angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4 in der FI).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bevacizumab gamma wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die verfügbaren Daten weisen nicht darauf hin, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Leberfunktionsstörung

Bevacizumab gamma wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die verfügbaren Daten weisen nicht darauf hin, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Lytenava™ bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von nAMD.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel ist nur zur intravitrealen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche darf nur zur Behandlung eines einzelnen Auges verwendet werden.

Da das in der Durchstechflasche enthaltene Volumen (0,3 ml) größer als die empfohlene Dosis (0,05 ml) ist, muss ein Teil des in der Durchstechflasche enthaltenen Volumens vor der Anwendung verworfen werden.

Es ist sicherzustellen, dass die Injektion unmittelbar nach der Vorbereitung der Dosis verabreicht wird.

Die intravitreale Injektion muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden, einschließlich der Verwendung einer chirurgischen Handdesinfektion, steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs und eines sterilen Lidspreizers (oder gleichwertiger Ausrüstung). Als Vorsichtsmaßnahme soll sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen. Die Krankengeschichte des Patienten im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen muss vor der Durchführung des intravitrealen Verfahrens sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4 in der FI). Vor der Injektion sollen eine angemessene Anästhesie und ein topisches Breitband-Mikrobizid zur Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche verabreicht werden.

Die Injektionsnadel soll 3,5 mm bis 4,0 mm hinter dem Limbus in die Glaskörperhöhle eingeführt werden, dabei soll der horizontale Meridian vermieden und mit der Injektionsnadel in Richtung der Bulbusmitte gezielt werden. Das Injektionsvolumen von 0,05 ml wird dann langsam injiziert; nachfolgende Injektionen sollen an unterschiedlichen Stellen der Sklera erfolgen.

Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 in der FI/SmPC.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der FI)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit aktiven oder vermuteten okulären oder periokularen Infektionen. Aktive intraokuläre Entzündung.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der FI)

Rückverfolgbarkeit

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

Reaktionen im Zusammenhang mit der intravitrealen Injektion

Intravitreale Injektionen wurden mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung und Netzhautablösung/-rissen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung des Arzneimittels ist stets eine angemessene aseptische Injektionstechnik anzuwenden. Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion müssen die Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks überwacht werden. Eine geeignete Überwachung kann eine Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder eine Tonometrie umfassen. Bei Bedarf soll sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen. Darüber hinaus müssen die Patienten nach der Injektion überwacht werden, um im Falle des Auftretens einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Patienten sind anzuweisen, alle Symptome, wie z. B. Augenschmerzen, Verlust des Sehvermögens, Photophobie, verschwommenes Sehen, Mouches volantes oder Rötung, die auf eine Endophthalmitis oder eines der oben genannten Ereignisse hinweisen, unverzüglich zu melden, um eine rasche und angemessene Behandlung zu ermöglichen.

Anstieg des Augeninnendrucks

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (vascular endothelial growth factor, VEGF), einschließlich Bevacizumab gamma, wurde nach der Injektion (bis zu 60 Minuten) ein Anstieg des Augeninnendrucks festgestellt (siehe Abschnitt 4.8 in der FI/SmPC). Sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen vor und nach der intravitrealen Injektion mit Lytenava™ überwacht und entsprechend behandelt werden. Bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom ist besondere Vorsicht geboten (das Arzneimittel darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck ≥ 30 mmHg beträgt).

Beidseitige Behandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab gamma bei gleichzeitiger Verabreichung in beide Augen wurden nicht untersucht. Wird eine beidseitige Behandlung gleichzeitig durchgeführt, könnte dies aufgrund einer erhöhten Exposition zu einem erhöhten Potenzial für unerwünschte Ereignisse führen, sowohl okular als auch systemisch.

Immunogenität

Da es sich um ein therapeutisches Protein handelt, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität im Zusammenhang mit Bevacizumab gamma. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Symptome wie Augenschmerzen oder verstärktes Unwohlsein, zunehmende Augenrötung, verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen, eine erhöhte Anzahl kleiner Partikel im Gesichtsfeld oder eine erhöhte Lichtempfindlichkeit entwickeln.

Gleichzeitige Anwendung anderer Anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Arzneimittel

Es liegen keine Daten über eine gleichzeitige Anwendung von Bevacizumab gamma mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln im selben Auge vor. Bevacizumab gamma soll nicht gleichzeitig mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln (systemisch oder okular) angewendet werden.

Aussetzung der Behandlung

In folgenden Fällen soll die Dosis ausgesetzt und die Behandlung bis zur nächsten geplanten Behandlung nicht wieder aufgenommen werden:

- bei Abnahme der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (best-corrected visual acuity, BCVA) um ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur letzten gemessenen Sehschärfe;
- ein Netzhautabriss;
- eine subretinale Blutung im Zentrum der Fovea oder wenn die Größe der Blutung ≥ 50 % des gesamten Läsionsbereichs beträgt;
- ein Augeninnendruck von ≥ 30 mmHg
- Thromboembolie, einschließlich Myokardinfarkt (MI), akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome, ACS), Schlaganfall, tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (pulmonary embolism, PE)
- innerhalb der vorausgehenden oder nächsten 28 Tage durchgeführte oder geplante Operation im Auge.

Einriss des retinalen Pigmentepithels

Zu den Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Entstehung eines Einrisses des retinalen Pigmentepithels nach der Anti-VEGF-Therapie für nAMD gehört eine großflächige und/oder hohe Ablösung des retinalen Pigmentepithels. Bei Beginn der Therapie mit Bevacizumab gamma ist bei Patienten mit diesen Risikofaktoren für Einrisse des retinalen Pigmentepithels Vorsicht geboten.

Rhegmatogene Netzhautablösung oder Makulalöcher

Die Behandlung soll bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Auftreten von Makulalöchern im Stadium 3 oder 4 abgebrochen werden.

Systemische Wirkungen nach intravitrealer Anwendung

Nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren wurde über das Auftreten von nicht-okularen Blutungen und arterielle thromboembolische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit nAMD vor, die in den vorangegangenen drei Monaten einen Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
(Abschnitt 4.5 der FI/SmPC)**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der Elimination von Bevacizumab sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. Bevacizumab gamma soll jedoch nicht gleichzeitig mit anderen systemischen oder okularen Anti-VEGF-Arzneimitteln verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4 in der FI).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der FI)***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung mit Bevacizumab gamma und bei Abbruch der Behandlung mit Bevacizumab gamma für mindestens drei Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Bevacizumab gamma bei Schwangeren vor. Basierend auf tierexperimentellen Studien mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln kann die Behandlung mit Bevacizumab gamma ein Risiko für die fötale Entwicklung des menschlichen Embryos darstellen. Daher soll Bevacizumab gamma während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Vorhandensein von Bevacizumab gamma in der Muttermilch, zu den Auswirkungen von Bevacizumab gamma auf den gestillten Säugling oder zu den Auswirkungen von Bevacizumab gamma auf die Milchproduktion/-fluss vor. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Lytenava™ verzichtet werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es wurden keine Reproduktions- oder Fertilitätsstudien mit Bevacizumab gamma durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass die VEGF-Hemmung die Follikelentwicklung, die Gelbkörperfunktion und die Fertilität beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3 in der FI/SmPC). Auswirkungen auf die Eierstöcke können auf die direkten Auswirkungen der durch VEGF verursachten lokalen Hemmung der aktiven Angiogenese zurückgeführt werden, die in den Eierstöcken in umfangreichem Maße stattfindet

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der FI)

Lytenava™ hat aufgrund möglicher vorübergehender Sehstörungen nach der intravitrealen Injektion und der damit verbundenen Augenuntersuchung einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten dürfen erst dann wieder Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, wenn diese vorübergehenden Sehstörungen abgeklungen sind.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der FI)**

- Im Kühlschrank aufbewahren (2° C – 8° C).
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 12 Stunden außerhalb des Kühlschranks bei einer Temperatur unter 25°C aufbewahrt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.5 der FI)

Die Lösung soll nach der Entnahme aus dem Kühlschrank und vor der Anwendung visuell überprüft werden. Wenn Partikel sichtbar sind oder eine Trübung zu erkennen ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden, und es müssen geeignete Ersatzverfahren eingehalten werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist steril und nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwenden, wenn die Verpackung oder die Durchstechflasche beschädigt oder das Verfallsdatum überschritten ist.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 1,25 mg. Die Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche könnte zu einer Überdosierung führen. Überschüssiges Arzneimittel und etwaige Luftblasen sollen vor der Injektion sorgfältig aus der Spritze entfernt werden. Die Injektionsdosis muss auf die Dosismarkierung von 0,05 ml eingestellt werden (1,25 mg Bevacizumab gamma). Es ist sicherzustellen, dass die Injektion unmittelbar nach der Vorbereitung der Dosis verabreicht wird.

Wenden Sie zur Durchführung der nachstehenden Vorbereitungsschritte ein aseptisches Verfahren an:

1. Bereiten Sie die intravitreale Injektion mit den folgenden empfohlenen, im Handel erhältlichen Medizinprodukten für den einmaligen Gebrauch vor (nicht enthalten):
 - Sterile 5- μ m-Filternadel, 18 Gauge \times 1½ Zoll (Mikrofilter aus Acryl-Copolymer; Nadel aus Polycarbonat/Edelstahl 304 oder Äquivalent)
 - Sterile silikonfreie 1-ml-Spritze mit Markierung zur Abmessung von 0,05 ml (Polypropylen/Polyethylen oder Äquivalent)
 - Sterile Injektionsnadel, 30 Gauge \times ½ Zoll (Polypropylen/Edelstahl oder Äquivalent)
 - Alkoholtupfer
2. Desinfizieren Sie vor der Entnahme die Außenfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche.
3. Setzen Sie die 5- μ m-Filternadel unter Anwendung eines aseptischen Verfahrens auf die 1-ml-Spritze auf.
4. Drücken Sie die Filternadel durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche und stellen Sie sicher, dass die Spitze der Nadel in der Lytenava™-Lösung verbleibt, um die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Luftblasen zu verringern.
5. Ziehen Sie den Inhalt von Lytenava™ auf, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis in der Spritze vorbereitet werden kann. Dabei ist die Durchstechflasche aufrecht stehend zu halten und leicht zu neigen, um die Entnahme einer ausreichenden Menge zu erleichtern.
6. Achten Sie darauf, dass der Spritzenkolben beim Aufziehen von Lytenava™ ausreichend zurückgezogen wird, um die Entnahme einer ausreichenden Menge für die Vorbereitung einer 0,05-ml-Injektion zu gewährleisten.
7. Die Filternadel muss nach Entnahme des Inhalts der Durchstechflasche entsorgt werden und darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.

8. Bringen Sie eine sterile Injektionsnadel mit 30 Gauge \times ½ Zoll fest an der Spritze an, indem Sie sie fest auf den Spritzenansatz schrauben. Entfernen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe, indem Sie sie gerade abziehen. Wischen Sie die Nadel zu keinem Zeitpunkt ab.
9. Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel nach oben zeigt. Wenn Luftblasen vorhanden sind, klopfen Sie vorsichtig mit Ihrem Finger gegen die Spritze, bis die Luftblasen nach oben steigen. 10. Halten Sie die Spritze auf Augenhöhe und schieben den Spritzenkolben vorsichtig vor, bis die Spitze des Spritzenkolbens auf einer Höhe mit der Linie der 0,05-ml-Markierung der Spritze liegt.

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 liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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.

Die folgenden Angaben wurden der FI sowie dem EPAR entnommen [1, 2].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Dieses Arzneimittel ist verschreibungspflichtig (siehe FI, Abschnitt 4.2). Lytenava™ muss von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen angewendet werden.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSUR)

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

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

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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

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

Die folgenden Angaben wurden der FI/SmPC sowie dem EPAR entnommen [1, 2].

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

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 dem Inverkehrbringen von Lytenava™ in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Informationsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte des Programms, absprechen. Das Informationsprogramm zielt darauf ab, Patienten/Betreuungspersonen angemessen über die Risiken von Lytenava™, die wichtigsten Anzeichen und Symptome dieser Risiken sowie darüber zu informieren, wann sie sich dringend an ihren Arzt wenden müssen. Ziel des Informationsprogramms ist es, die Risiken und daraus resultierenden Komplikationen zu minimieren, indem zu sofortigem Handeln angehalten wird.

Der MAH stellt sicher, dass in sämtlichen Mitgliedstaaten, in denen Lytenava™ in Verkehr gebracht wird, alle Patienten und ihre Betreuungspersonen, von denen zu erwarten ist, dass sie

Lytenava™ ausgesetzt werden bzw. mit diesem in Berührung kommen, Zugang zu den folgenden Informationspaketen haben oder diese bereitgestellt bekommen:

- Informationspaket für Patienten

Das Informationspaket für Patienten besteht aus der Packungsbeilage und einem Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen. Der Patientenleitfaden wird in schriftlicher Form und im Audioformat zur Verfügung gestellt und umfasst die folgenden Schlüsselemente:

- Eine Beschreibung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD)
- Eine Beschreibung von Lytenava™, wie es wirkt und was von der Behandlung mit Lytenava™ zu erwarten ist
- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome der mit Lytenava™ verbundenen Hauptrisiken, d. h. der infektiösen Endophthalmitis
- Eine Beschreibung, wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist, wenn Anzeichen und Symptome dieser Risiken auftreten
- Empfehlungen für eine angemessene Versorgung 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 liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden dem EU-Risk Management Plan (EU-RMP) [3] entnommen.

Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Endophthalmitis	<p><u>Routine-Risikokommunikation:</u></p> <p><u>FI/SmPC</u></p> <p>Abschnitt 4.2 Posologie und Art der Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.3 Kontraindikation</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen</p> <p><u>Beipackzettel:</u></p> <p>Abschnitt 2 Was Sie vor der Anwendung von Lytenava™ beachten sollten</p> <p>Abschnitt 4 Mögliche Nebenwirkungen</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u></p> <p>Empfehlung zur Durchführung von intravitrealen Injektionen unter aseptischen Bedingungen, die in der FI/SmPC Abschnitt 4.2, 6.6 und im Beipackzettel Abschnitt 3 sowie in den Informationen zur Art der Verabreichung, die nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt sind.</p> <p>Empfehlung, die Patienten anzuweisen, etwaige Symptome unverzüglich zu melden in FI/SmPC Abschnitt 4. Anweisungen zur Erkennung von Anzeichen und Symptome einer Endophthalmitis zu erkennen, finden sich im Beipackzettel Abschnitte 2 und 4.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben den Produkt-Informationen:</u></p> <p>Packungsgröße: eine Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch.</p> <p><u>Rechtlicher Status:</u></p> <p>Lytenava™ ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich. Es muss von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der intravitrealen Injektion und unter aseptischen Bedingungen verabreicht werden.</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen hinaus und Signalerkennung:</u></p> <p>Fragebogen zur Nachverfolgung von Fallberichten nach der Markteinführung (Anhang 4)</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Intraokulare Entzündung	<p><u>Routine-Risikokommunikation:</u></p> <p><u>FI/SmPC</u></p> <p>Abschnitt 4.3 Kontraindikation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen</p> <p><u>Beipackzettel:</u></p> <p>Abschnitt 2 Was Sie vor der Anwendung von Lytenava™ beachten sollten Abschnitt 4 Mögliche Nebenwirkungen</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u></p> <p>Empfehlung zur Durchführung von intravitrealen Injektionen unter aseptischen Bedingungen, die in der FI/SmPC Abschnitt 4.2, 6.6 und im Beipackzettel Abschnitt 3 sowie in den Informationen zur Art der Verabreichung, die nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt sind.</p> <p>Empfehlung, die Patienten anzuweisen, etwaige Symptome unverzüglich zu melden in FI/SmPC Abschnitt 4. Anweisungen zur Erkennung von Anzeichen und Symptome einer Endophthalmitis zu erkennen, finden sich im Beipackzettel Abschnitte 2 und 4.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben den Produkt-Informationen:</u></p> <p>Packungsgröße: eine Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch.</p> <p><u>Rechtlicher Status:</u></p> <p>Lytenava™ ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich. Es muss von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der intravitrealen Injektionen und unter aseptischen Bedingungen verabreicht werden.</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen hinaus und Signalerkennung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>
Steigerung des intraokularen Drucks	<p><u>Routine-Risikokommunikation:</u></p> <p><u>FI/SmPC</u></p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen Abschnitt 4.9 Überdosierung</p> <p><u>Beipackzettel:</u></p> <p>Abschnitt 2 Was Sie vor der Anwendung von Lytenava™ beachten sollten</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u></p> <p>Empfehlung zur Durchführung von</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen hinaus und Signalerkennung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>intravitrealen Injektionen unter aseptischen Bedingungen, die in der FI/SmPC Abschnitt 4.2, 6.6 und im Beipackzettel Abschnitt 3 sowie in den Informationen zur Art der Verabreichung, die nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt sind.</p> <p>Empfehlung, die Patienten anzuweisen, etwaige Symptome unverzüglich zu melden in FI/SmPC Abschnitt 4. Anweisungen zur Erkennung von Anzeichen und Symptome einer Endophthalmitis zu erkennen, finden sich im Beipackzettel Abschnitte 2 und 4.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben den Produkt-Informationen:</u></p> <p>Packungsgröße: eine Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch.</p> <p><u>Rechtlicher Status:</u></p> <p>Lytenava™ ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich. Es muss von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der intravitrealen Injektion und unter aseptischen Bedingungen verabreicht werden.</p>	
<p>Netzhaut Ablösung/Riss</p>	<p><u>Routine-Risikokommunikation:</u></p> <p><u>FI/SmPC</u></p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen</p> <p><u>Beipackzettel:</u></p> <p>Abschnitt 2 Was Sie vor der Anwendung von Lytenava™ beachten sollten</p> <p>Abschnitt 4 Mögliche Nebenwirkungen</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u></p> <p>Empfehlung zur Durchführung von intravitrealen Injektionen unter aseptischen Bedingungen, die in der FI/SmPC Abschnitt 4.2, 6.6 und im Beipackzettel Abschnitt 3 sowie in den Informationen zur Art der Verabreichung, die nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt sind.</p> <p>Empfehlung, die Patienten anzuweisen, etwaige Symptome unverzüglich zu melden in FI/SmPC Abschnitt 4. Anweisungen zur Erkennung von Anzeichen und Symptome einer Endophthalmitis zu erkennen, finden sich im Beipackzettel Abschnitte 2 und 4.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben den Produkt-Informationen:</u></p> <p>Packungsgröße: eine Durchstechflasche zum</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen hinaus und Signalerkennung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>einmaligen Gebrauch.</p> <p><u>Rechtlicher Status:</u></p> <p>Lytenava™ ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich. Es muss von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der intravitrealen Injektionen und unter aseptischen Bedingungen verabreicht werden.</p>	
Wichtiges potenzielles Risiko		
Thromboembolie Ereignisse	<p><u>Routine-Risikokommunikation:</u></p> <p><u>FI/SmPC</u></p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen</p> <p><u>Beipackzettel:</u></p> <p>Abschnitt 2 Was Sie vor der Anwendung von Lytenava™ beachten sollten</p> <p>Abschnitt 4 Mögliche Nebenwirkungen</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u></p> <p>Nicht anwendbar.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben den Produkt-Informationen:</u></p> <p>Packungsgröße: eine Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch.</p> <p><u>Rechtlicher Status:</u></p> <p>Lytenava™ ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich. Es muss von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der intravitrealen Injektionen und unter aseptischen Bedingungen verabreicht werden.</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen hinaus und Signalerkennung:</u></p> <p>Fragebogen zur Nachverfolgung von Fallberichten nach der Markteinführung (Anhang 4)</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>
Fehlende Informationen		
Keine	Keine	Keine
<p>Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [3]</p>		

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine zusätzlichen Anforderungen an die Qualitätssicherung der Anwendung, die über die Informationen in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie in den Abschnitten 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 hinausgehen.

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Darstellung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung basiert auf Informationen aus der FI/SmPC zu Bevacizumab gamma [1], dem EU-RMP [3] und dem EPAR [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Outlook Therapeutics Limited. Fachinformation. Lytenava™ 25 mg/ml Injektionslösung. [Stand 01/2025]. 2025.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Lytenava (Bevacizumab gamma). Reference Number: EMA/136145/2024. 2024.
3. European Medicines Agency (EMA). EU Risk Management Plan for Lytenava (Bevacizumab gamma). Version 1.0 2022 [Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/lytenava-epar-risk-management-plan_en.pdf].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-17 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 gegebenenfalls 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 3-17 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 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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	IVOM	Dieses Arzneimittel muss von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen angewendet werden. (Abschnitt 4.2 der FI/SmPC)	ja
2	Postoperative Kontrolle	Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion müssen die Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks überwacht werden. Eine geeignete Überwachung kann eine Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder eine Tonometrie umfassen. Bei Bedarf soll sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen. Darüber hinaus müssen die Patienten nach der Injektion überwacht werden, um im Falle des Auftretens einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. (Abschnitt 4.4 der FI/SmPC)	ja
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: März 2025.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, 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 3-17 bei.

Bevacizumab gamma wird mittels intravitrealer Injektion appliziert. 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 der Gültigkeit zum 1. Quartal 2025 (Stand: 20.12.2024) zugrunde gelegt [1].

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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). [Stand: 1. Quartal 2025]. 2024.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	NORSE TWO	Clinicaltrials.gov NCT03834753 [1] WHO ICTRP [2]	Abgeschlossen	-	ja	Nicht zutreffend ^b	228	0
2	NORSE ONE	Clinicaltrials.gov NCT03844074 [3] WHO ICTRP [4]	Abgeschlossen	-	ja	Nicht zutreffend ^b	61	0
Gesamt							289	0
In Prozent (%)								0
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) b: Bereits anhand der Studienregistereinträge und des EPAR ist ersichtlich, dass keine der Studien in Deutschland durchgeführt wurde. Quelle: [1-5]								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.gov. NCT03834753 - A Clinical Effectiveness, Multicenter, Randomized, Double-masked, Controlled Study of the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects With Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-related Macular Degeneration. 2025 [Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03834753>].
2. WHO ICTRP. NCT03834753 - A Clinical Effectiveness, Multicenter, Randomized, Double-masked, Controlled Study of the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects With Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-related Macular Degeneration. 2025 [Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834753>].
3. ClinicalTrials.gov. NCT03844074 - A Clinical Effectiveness, Multicenter, Randomized, Double-masked, Controlled Study of the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects With Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-related Macular Degeneration. 2025 [Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03844074>].
4. WHO ICTRP. NCT03844074 - A Clinical Effectiveness, Multicenter, Randomized, Double-masked, Controlled Study of the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects With Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-related Macular Degeneration. 2025 [Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844074>].
5. European Medicines Agency (EMA). EPAR Lytenava (Bevacizumab gamma). Reference Number: EMA/136145/2024. 2024.