

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Bevacizumab (Neovaskuläre (feuchte) altersbedingte  
Makuladegeneration (nAMD))

Vom 16. Oktober 2025

## Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Beschluss .....	21
2. Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>27</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	27
2. Bewertungsentscheidung .....	27
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2 Nutzenbewertung .....	27
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>28</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	33
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	34
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	34
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1 Stellungnahme von Outlook Therapeutics Limited.....	36
5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	59
5.3 Stellungnahme des Prof. Dr. Koch .....	63
5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	67
5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. Augustin.....	71
5.6 Stellungnahme von Prof. Dr. Ulbig .....	75

<b>5.7</b>	<b>Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer .....</b>	<b>80</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>90</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>90</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>101</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 6 SGB V kann der G-BA für ein Arzneimittel mit einem Wirkstoff, der kein neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 Satz 1 SGB V ist, eine Nutzenbewertung nach Absatz 1 veranlassen, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wird. Nach 5. Kapitel § 16 Absatz 1 Satz 3 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann eine Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 6 SGB V insbesondere für Arzneimittel veranlasst werden, deren Anwendungsgebiet von dem Anwendungsgebiet der Arzneimittel mit denselben bekannten Wirkstoffen abweicht. Nach 5. Kapitel § 16 Absatz 1 Satz 4 VerfO kann sich eine Abweichung insbesondere aus Veränderungen in einem Anwendungsgebiet ergeben, die im Vergleich zu dem Anwendungsgebiet des Arzneimittels mit demselben bekannten Wirkstoff einem anderen Therapiegebiet zuzuordnen sind, indem:

- sich das Anwendungsgebiet auf einen anderen Patientenkreis bezieht oder
- der therapeutische Bereich (Behandlung, Diagnose oder Prophylaxe) abweicht.

Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 23. April 2024 beschlossen, gemäß § 35a Absatz 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Absatz 1 VerfO eine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Bevacizumab in der Indikation neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration zu veranlassen.

Das Arzneimittel Lytenava mit dem Wirkstoff Bevacizumab wurde am 1. Mai 2025 erstmalig in den Verkehr gebracht. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 VerfO für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Bevacizumab ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA. Sofern das Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Verkehr gebracht worden ist, beginnt das Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.

Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 29. April 2025 beim G-BA eingereicht. Am 1. Mai 2025 startete das Bewertungsverfahren.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Bevacizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bevacizumab (Lytenava) gemäß Fachinformation**

Lytenava wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (neovascular age-related macular degeneration, nAMD).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.10.2025):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (nAMD)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bevacizumab:**

Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 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.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen neben der Zulassung für Bevacizumab Zulassungen für Aflibercept, Brolucizumab, Faricimab und Ranibizumab vor. Der Wirkstoff Verteporfin ist zugelassen „zur Behandlung von Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen“. Der Wirkstoff Pegaptanib ist nicht mehr zugelassen.

zu 2. Folgende nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung: Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser, Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (Beschluss vom 17. September 2009) und photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei

altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfovealer klassischer chorioidaler Neovaskularisation (Beschluss vom 16. Oktober 2000).

zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet vor:

- Brolucizumab (Beschluss vom 2. Mai 2024)
- Faricimab (Beschluss vom 6. April 2023)
- Aflibercept (Beschluss vom 6. Juni 2013)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Auf Basis der aggregierten Evidenz ist festzustellen, dass entsprechend den Leitlinienempfehlungen die Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation aus der Behandlung mit einem vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitor besteht. Innerhalb der Gruppe der VEGF-Inhibitoren konnte für keinen der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe (Aflibercept, Brolucizumab, Faricimab und Ranibizumab) eine klare Überlegenheit gezeigt werden. Dies gilt sowohl für die Initialtherapie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten als auch bei einem Wechsel nach unzureichendem Ansprechen auf einen VEGF-Inhibitor.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Wirkstoffe Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für keinen der genannten Wirkstoffe belegt.

Zu Brolucizumab liegt ein Rote-Hand-Brief von November 2021 über ein erhöhtes Risiko intraokularer Entzündungen vor. Vor diesem Hintergrund wird der Stellenwert von Brolucizumab in der Versorgung gegenüber den übrigen VEGF-Inhibitoren als nachrangig erachtet.

Auch der Stellenwert nicht-medikamentöser Maßnahmen wird auf der Basis der aggregierten Evidenz in der Indikation gegenüber den in der neovaskulären (feuchten) AMD etablierten VEGF-Inhibitoren als geringer angesehen.

Auf Basis der vorliegenden, aggregierten Evidenz bestimmt der G-BA daher Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Bevacizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) AMD. Die Wirkstoffe der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen sowohl für Patientinnen und Patienten in Frage, welche erstmals eine Behandlung ihrer neovaskulären (feuchten) AMD erhalten, als auch im Sinne eines Wechsels für mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelte Patientinnen und Patienten nach unzureichendem Ansprechen auf die bestehende anti-VEGF-Therapie.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bevacizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (nAMD)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Er stellt die Zulassungsstudien (NORSE TWO und NORSE ONE) im Dossier dar. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studien zum Vergleich von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration.

Gemäß Fachinformationen von Bevacizumab und Ranibizumab soll eine individuelle Therapieanpassung der Behandlungsintervalle während der Therapie erfolgen. Für Bevacizumab soll die Therapie mit einer Injektion pro Monat begonnen und fortgeführt werden, bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Initial können dafür drei oder mehr Injektionen notwendig sein. Anschließend können die Behandlungsintervalle auf Grundlage der Krankheitsaktivität individualisiert werden, wobei die Fachinformation keine spezifischen Vorgaben zur Länge der Behandlungsintervalle im Rahmen der Individualisierung enthält. Bei Ranibizumab soll mit einer Injektion pro Monat begonnen werden bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Initial können dafür drei oder mehr Injektionen notwendig sein. Schließlich können Patientinnen und Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, wobei das Behandlungsintervall um bis zu zwei Wochen auf einmal verlängert werden kann.

In den Studien NORSE TWO und NORSE ONE wurden Bevacizumab und Ranibizumab hingegen nach einem feststehenden Dosierungsschema verabreicht. Bevacizumab wurde über die gesamte Studiendauer monatlich appliziert, Ranibizumab wurde nach Initiierung mit 3-monatlichen Injektionen nur noch an Tag 150 und an Tag 240 appliziert. Die von den Fachinformationen vorgesehenen individuellen Anpassungen des Behandlungsintervalls wurden somit sowohl in den Vergleichsarmen als auch in den Interventionsarmen der Studien nicht ermöglicht. Es bleibt unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten das jeweilige Dosierungsschema angezeigt war.

In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der in den Fachinformationen von Bevacizumab und Ranibizumab vorgesehenen individuellen Anpassung der Behandlungsintervalle nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Zusätzlich identifiziert das IQWiG fünf Studien zum Vergleich von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab, welche mit dem Fertigarzneimittel Avastin in zulassungsüberschreitender Anwendung durchgeführt wurden. Diese Studien werden durch das IQWiG für das vorliegende Verfahren als potenziell relevant eingeschätzt. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Ergebnisse dieser Studien jedoch weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aufbereitet. Als Begründung nennt der pharmazeutische Unternehmer u.a. die Nicht-Verfügbarkeit der patientenindividuellen Daten dieser Studien. Die Eignung der fünf identifizierten Studien kann nicht abschließend geprüft werden. Die

vorliegenden Informationen geben aber keinen Grund zur Annahme, dass die Ergebnisse eine Änderung der Bewertung begründen.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration daher nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lytenava mit dem bekannten Wirkstoff Bevacizumab.

Bevacizumab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (neovascular age-related macular degeneration, nAMD).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs NORSE ONE und NORSE TWO vor, in denen jeweils Bevacizumab mit Ranibizumab verglichen wurde.

Gemäß Fachinformationen von Bevacizumab und Ranibizumab soll eine individuelle Therapieanpassung der Behandlungsintervalle während der Therapie erfolgen. In den Studien NORSE TWO und NORSE ONE wurden Bevacizumab und Ranibizumab hingegen nach einem feststehenden Dosierungsschema verabreicht. Diese Studien werden daher aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der in den Fachinformationen vorgesehenen individuellen Anpassung der Behandlungsintervalle in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Ein Zusatznutzen von Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration ist damit nicht belegt.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Angaben zugrunde gelegt. Diese beruhen für die Obergrenze der Patientenzahlen auf einer aktuellen Routinedatenanalyse sowie für die Untergrenze auf den Patientenzahlen aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Brolucizumab (Beschluss vom 2. Mai 2024) im selben Anwendungsgebiet.

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier zum Wirkstoff Bevacizumab ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die Angabe einer Spanne im aktuellen Verfahren ist für die Schätzung der GKV-Zielpopulation grundsätzlich angemessen und trägt damit möglichen Unsicherheiten im Zuge einer Routinedatenanalyse Rechnung. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Spanne trotz bestehender Unsicherheiten gegenüber denen in bisherigen Verfahren vorzuziehen.



## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lytenava (Wirkstoff: Bevacizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Juni 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/lytenava-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/lytenava-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bevacizumab muss durch in der Durchführung intravitrealer Injektionen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zur infektiösen Endophthalmitis.

Wenn visuelle und anatomische Befunde darauf hindeuten, dass die Patientin bzw. der Patient von einer Fortsetzung der Behandlung nicht profitiert, soll das Arzneimittel abgesetzt werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die abgebildete Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten beziehen sich im vorliegenden Fall einerseits auf das erste Behandlungsjahr und andererseits auf die Folgejahre; für das erste Behandlungsjahr wurde auf innerhalb des ersten Jahres verbrauchte, ganze Injektionslösungen abgerundet.

Aufgrund des laut Fachinformation möglichen patientenindividuellen Vorgehens bezüglich der Anpassung der Behandlungsintervalle werden im vorliegenden Beschluss für die Folgejahre die möglichen Ober- und Untergrenzen der Kosten dargestellt. Da die Fachinformation von Bevacizumab, im Gegensatz zu den vorherig zugelassenen VEGF-Inhibitoren, keine spezifischen Vorgaben zur Länge der Behandlungsintervalle im Rahmen der Individualisierung enthält, kann die Untergrenze der Jahrestherapiekosten für das erste Behandlungsjahr mit Bevacizumab nicht angegeben werden.

Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

*Zu Bevacizumab:* Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit Bevacizumab mit einer Injektion pro Monat begonnen bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Initial können dafür drei oder mehr Injektionen notwendig sein. Anschließend können die Behandlungsintervalle auf Grundlage der Krankheitsaktivität individualisiert werden, wobei die Fachinformation keine spezifischen Vorgaben zur Länge der Behandlungsintervalle im Rahmen der Individualisierung enthält.

*Zu Aflibercept:* Die Behandlung mit Aflibercept wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten.

Anschließend kann dieses Behandlungsintervall aufrechterhalten oder in einem „Treat & Extend“-Dosierungsschema um 2 - 4 Wochen verlängert werden. Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten wurden nicht untersucht. Für die Kostenberechnung ergibt sich hieraus keine Auswirkung, da eine Verlängerung des Dosierungsintervalls über 4 Monate hinaus gemäß Fachinformation dennoch möglich ist. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen wurden nicht untersucht. Zur Berechnung der Obergrenze an Behandlungen wird das nach dem festen Initialschema erreichte 2-monatige Behandlungsintervall zugrunde gelegt.

**Zu Faricimab:** Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit drei Injektionen im Abstand von 4 Wochen initiiert. Nach 16 und/oder 20 Wochen wird eine Behandlungskontrolle vorgeschlagen, auf deren Grundlage die Ärztin bzw. der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität die Behandlungsintervalle individuell festlegen kann. Bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen zu erwägen. Bei Patientinnen und Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle 8 Wochen oder 12 Wochen zu erwägen.

**Zu Ranibizumab:** Die Behandlung bei Erwachsenen beginnt mit einer Injektion pro Monat bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Initial können dafür drei oder mehr Injektionen notwendig sein. Schließlich können Patientinnen und Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, wobei das Behandlungsintervall um bis zu zwei Wochen auf einmal verlängert werden kann.

Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge. Eine Behandlung des zweiten Auges ist möglich.

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Werden in den jeweiligen Fachinformationen Behandlungsintervalle in anderen Zeiteinheiten angegeben, erfolgt eine Umrechnung auf „Tage“. Ein Jahr entspricht hierbei 365 Tagen, ein Monat entspricht 30,4 Tagen, eine Woche entspricht 7 Tagen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bevacizumab  1. Jahr	1x monatlich <sup>3</sup> für 3 Anwendungen	3	1	bis zu 12
	anschließend 1x monatlich <sup>3</sup> bis	bis zu 9		

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	individualisierte Behandlungsintervalle <sup>2</sup>			
Bevacizumab Folgejahre	1x monatlich <sup>3</sup> bis individualisierte Behandlungsintervalle <sup>2</sup>	12,0 – 0	1	0 – 12,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept 1. Jahr	1x monatlich <sup>3</sup> für 3 Anwendungen und 1x alle 2 Monate <sup>3</sup>	4	1	6 – 7
	anschließend 1x alle 2 Monate <sup>3</sup> bis Treat & Extend <sup>4</sup>	3 – 2		
Aflibercept Folgejahre	1x alle 2 Monate <sup>3</sup> bis Treat & Extend <sup>4</sup>	6,0 – 0	1	0 – 6,0
Faricimab 1. Jahr	1x alle 28 Tage für 3 Anwendungen	3	1	5 – 8
	anschließend 1x alle 56 Tage bis 1x alle 112 Tage	5 – 2		
Faricimab Folgejahre	1x alle 56 Tage bis 1x alle 112 Tage	6,5 – 3,3	1	3,3 – 6,5
Ranibizumab 1. Jahr	1x monatlich <sup>3</sup> für 3 Anwendungen	3	1	7 – 12
	anschließend 1x monatlich <sup>3</sup> bis Treat & Extend <sup>5</sup>	9 – 4		
Ranibizumab	1x monatlich <sup>3</sup>	12,0 – 0	1	0 – 12,0

<sup>2</sup> Zur Berechnung der Untergrenze: Die Intervalllänge wird basierend auf der Krankheitsaktivität individualisiert. Es liegen in der Fachinformation keine Angaben dazu vor, in Schritten welcher Länge das Behandlungsintervall verlängert werden soll.

<sup>3</sup> Ein Monat entspricht durchschnittlich 30,4 Tagen.

<sup>4</sup> Zur Berechnung der Untergrenze: Das Behandlungsintervall wird bei jeder Behandlung um 28 Tage verlängert.

<sup>5</sup> Zur Berechnung der Untergrenze: Das Behandlungsintervall wird bei jeder Behandlung um 14 Tage verlängert.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Folgejahre	bis Treat & Extend5			

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bevacizumab 1. Jahr	1,25 mg	1,25 mg	1 x 1,25 mg	bis zu 12	bis zu 12 x 1,25 mg
Bevacizumab Folgejahre	1,25 mg	1,25 mg	1 x 1,25 mg	0 – 12,0	0 x 1,25 mg – 12,0 x 1,25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept 1. Jahr	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	6 – 7	6 x 2 mg – 7 x 2 mg
Aflibercept Folgejahre	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	0 – 6,0	0 x 2 mg – 6,0 x 2 mg
Faricimab 1. Jahr	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	5 – 8	5 x 6 mg – 8 x 6 mg
Faricimab Folgejahre	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	3,3 – 6,5	3,3 x 6 mg – 6,5 x 6 mg
Ranibizumab 1. Jahr	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	7 – 12	7 x 0,5 mg – 12 x 0,5 mg
Ranibizumab Folgejahre	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	0 – 12,0	0 x 0,5 mg – 12,0 x 0,5 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der

Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelposten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bevacizumab	1 ILO	961,59 €	1,77 €	52,61 €	907,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept	1 ILO	1 099,42 €	1,77 €	60,24 €	1 037,41 €
Faricimab	1 ILO	963,98 €	1,77 €	52,75 €	909,46 €
Ranibizumab	1 ILO	1 200,09 €	1,77 €	65,82 €	1 132,50 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Behandlungskosten der intravitrealen Injektionen und der erforderlichen postoperativen Kontrollen gegeben.

Die Applikation von allen vier Wirkstoffen erfolgt durch eine intravitreale Injektion. Für die intravitreale Injektion liegen GOP des EBM vor [GOP 31371/36371 (rechtes Auge), GOP 31372/36372 (linkes Auge) oder GOP 31373/36373 (beide Augen)].

Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.

Die Fachinformationen von Bevacizumab, Aflibercept, Faricimab und Ranibizumab empfehlen, das Behandlungsintervall auf Basis der Krankheitsaktivität festzulegen, die anhand morphologischer Parameter und/oder Sehschärfe bzw. funktionelle Befunde bestimmt wird.

Das Kontrollintervall soll durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.

Für die vorgenommenen Kontrolluntersuchungen fallen bei allen Therapieoptionen Kosten an. Unter anderem liegen GOP des EBM für die Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Therapiesteuerung vor [GOP 06338 (rechtes Auge) oder GOP 06339 (linkes Auge)]. Häufigkeit und Art der eingesetzten Untersuchung kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt können die entstehenden Kosten nicht quantifiziert werden.

Bezeichnung der Therapie	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
<b>Bevacizumab</b>			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372 / 36372 oder 31371 / 36371)	96,42 € – 206,35 €	1. Jahr: bis zu 12  Folgejahre: 0 – 12,0	1. Jahr: bis zu 2 476,20 €  Folgejahre: 0 € – 2 476,20 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	50,07 €	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	20,70 € – 28,88 €	1. Jahr: bis zu 12 Folgejahre: 0 – 12,0	1. Jahr: bis zu 346,56 €  Folgejahre: 0 € – 346,56 €
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<b>Aflibercept</b>			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372 / 36372 oder 31371 / 36371)	96,42 € – 206,35 €	1. Jahr: 6 – 7  Folgejahre: 0 – 6,0	1. Jahr: 578,52 € – 1 444,45 €  Folgejahre: 0 € – 1 238,10 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	50,07 €	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Postoperative Behandlung	20,70 € – 28,88 €	1. Jahr: 6 – 7	1. Jahr: 124,20 € – 202,16 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
(EBM 31717 oder 31716)		Folgejahre: 0 – 6,0	Folgejahre: 0 € – 173,28 €
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
<b>Faricimab</b>			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372 / 36372 oder 31371 / 36371)	96,42 € – 206,35 €	1. Jahr: 5 – 8  Folgejahre: 3,3 – 6,5	1. Jahr: 482,10 € – 1 650,80 €  Folgejahre: 318,19 € – 1 341,28 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	50,07 €	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	20,70 € – 28,88 €	1. Jahr: 5 – 8  Folgejahre: 3,3 – 6,5	1. Jahr: 103,50 € – 231,04 €  Folgejahre: 68,31 € – 187,72 €
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
<b>Ranibizumab</b>			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372 / 36372 oder 31371 / 36371)	96,42 € – 206,35 €	1. Jahr: 7 – 12  Folgejahre: 0 – 12,0	1. Jahr: 674,94 € – 2 476,20 €  Folgejahre: 0 € – 2 476,20 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	50,07 €	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	20,70 € – 28,88 €	1. Jahr: 7 – 12	1. Jahr: 144,90 € – 346,56 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
		Folgejahre: 0 – 12,0	Folgejahre: 0 € – 346,56 €
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar

## 2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.



Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (nAMD)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Bevacizumab (Lytenava); Lytenava 25 mg/ml Injektionslösung

Stand: Januar 2025

## **2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V**

Bei dem Arzneimittel Bevacizumab handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer 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.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. 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.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 % (0,0 %).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

## **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juli 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 29. April 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bevacizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bevacizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. September 2025 30. September 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## 5. 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)  
Bevacizumab (Neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration (nAMD))

Vom 16. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. September 2025 (BAnz AT 29.10.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Bevacizumab wie folgt ergänzt:**

## Bevacizumab

Beschluss vom: 16. Oktober 2025

In Kraft getreten am: 16. Oktober 2025

BAnz AT 11.11.2025 B4

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Mai 2024):

Lytenava wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (neovascular age-related macular degeneration, nAMD).

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (nAMD)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bevacizumab:**

- Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

#### Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (nAMD)

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-57)

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (nAMD)

circa 85 500 – 504 400 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lytenava (Wirkstoff: Bevacizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Juni 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/lytenava-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/lytenava-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bevacizumab muss durch in der Durchführung intravitrealer Injektionen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zur infektiösen Endophthalmitis.

Wenn visuelle und anatomische Befunde darauf hindeuten, dass die Patientin beziehungsweise der Patient von einer Fortsetzung der Behandlung nicht profitiert, soll das Arzneimittel abgesetzt werden.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

### Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (nAMD)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<b>Bevacizumab</b>	1. Jahr: bis zu 10 886,52 € <sup>2</sup>
	Folgejahre: 0 € – 10 886,52 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: bis zu 2 476,20 € <sup>2</sup>
	Folgejahre: 0 € – 2 476,20 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: bis zu 346,56 € <sup>2</sup>
	Folgejahre: 0 € – 346,56 €

<sup>2</sup> Die Intervalllänge wird basierend auf der Krankheitsaktivität individualisiert. Es liegen in der Fachinformation keine Angaben dazu vor, in Schritten welcher Länge das Behandlungsintervall verlängert werden soll. Aus diesem Grund kann keine Spanne der Jahrestherapiekosten für das erste Behandlungsjahr angegeben werden.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Aflibercept</b>	1. Jahr: 6 224,46 € – 7 261,87 €
	Folgejahre: 0 € – 6 224,46 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 578,52 € – 1 444,45 €
	Folgejahre: 0 € – 1 238,10 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 124,20 € – 202,16 €
	Folgejahre: 0 € – 173,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
<b>Faricimab</b>	1. Jahr: 4 547,30 € – 7 275,68 €
	Folgejahre: 3 001,22 € – 5 911,49 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 482,10 € – 1 650,80 €
	Folgejahre: 318,19 € – 1 341,28 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 103,50 € – 231,04 €
	Folgejahre: 68,31 € – 187,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
<b>Ranibizumab</b>	1. Jahr: 7 927,50 € – 13 590,00 €
	Folgejahre: 0 € – 13 590,00 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 674,94 € – 2 476,20 €
	Folgejahre: 0 € – 2 476,20 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 144,90 € – 346,56 €
	Folgejahre: 0 € – 346,56 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar <sup>3</sup>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. August 2025)

## 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

### Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (nAMD)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

<sup>3</sup> Aufgrund der patientenindividuellen Festlegung der Art und Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt können die entstehenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie z.B. die optische Kohärenztomographie und weitere Kontrolluntersuchungen, nicht quantifiziert werden.



Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### **6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V**

Bei dem Arzneimittel Lytenava handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 %.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

#### **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Oktober 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 11.11.2025 B4

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Bevacizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bevacizumab (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Neovaskuläre altersabhän



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bevacizumab (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration)**

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Bevacizumab
- **Handelsname:** Lytenava
- **Therapeutisches Gebiet:** Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Outlook Therapeutics Limited
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-01-D-1192

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 6 SGB V

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2a VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

#### Modul 1

(PDF 421,25 kB)

#### Modul 2

(PDF 462,47 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,21 MB)

#### Modul 4

(PDF 2,81 MB)

#### Anhang zu Modul 4

(PDF 8,43 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,35 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Bevacizumab (Lytenava)

Lytenava wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (neovascular age-related macular degeneration, nAMD).

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (nAMD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bevacizumab:

- Aflibercept oder
- Faricimab oder
- Ranibizumab

Stand der Information: Juli 2024

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2025 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 545,72 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 154,78 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2025
  - Mündliche Anhörung: 08.09.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Bevacizumab - 2025-05-01-D-1192*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bevacizumab (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Neovaskuläre altersabhän  
**Zugehörige Verfahren**

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. September 2025 um 14:40 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**  
**Wirkstoff Bevacizumab**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Outlook Therapeutics Limited	22.08.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.08.2025
Prof. Frank Koch, Leiter Augenzentrum Prof. Koch GmbH	19.08.2025
Roche Pharma AG	20.08.2025
Prof. Dr. Augustin	20.08.2025
Prof. Dr. Ulbig, TUM Klinikum	20.08.2025
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)	22.08.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Outlook Therapeutics Limited						
Fr. Subert	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Häser	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Fr. Dr. Vollmer	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Jansen	ja	ja	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Laufenböck-Wendl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Frank Koch, Leiter Augenzentrum Prof. Koch GmbH						
Hr. Prof. Dr. Koch	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Weber	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Schwaderer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Dr. Ulbig, TUM Klinikum						
Hr. Prof. Dr. Ulbig	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Mühlbauer	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Hr. Dr. Chankiewicz	nein	ja	ja	nein	nein	nein
------------------------	------	----	----	------	------	------

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme von Outlook Therapeutics Limited

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Bevacizumab gamma (Lytenava™) im Anwendungsgebiet „Erwachsene mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)“  Vorgangsnummer: 2025-05-01-D-1192  IQWiG-Bericht Nr. 2055, Projekt: A25-57, Version 1.0 vom 29.07.2025
Stellungnahme von	<i>Outlook Therapeutics Limited</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Am 01. Mai 2025 wurde das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu Bevacizumab gamma (Lytenava™) im Anwendungsgebiet „<i>Erwachsene mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)</i>“ gemäß § 35a SGB V gestartet.</p> <p>Die nAMD ist eine chronische und progrediente Augenerkrankung, welche durch das Wachstum neuer und instabiler Blutgefäße in und unter der Netzhautmitte (Makula) charakterisiert ist [1, 2]. Treibende Kraft der Neubildung von Blutgefäßen sind die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (<i>vascular endothelial growth factors</i>, VEGF), die bei Patienten mit nAMD vermehrt exprimiert werden [3-5]. Da die Makula für das scharfe und zentrale Sehen verantwortlich ist, führt ihre Beeinträchtigung zu erheblichen Sehverlusten, wodurch die Lebensqualität der Patienten stark vermindert wird [2].</p> <p>Um die Progression der Erkrankung zu verlangsamen und so den Verlust der Sehschärfe zu minimieren, benötigen die Patienten frühestmöglich eine effektive Therapie. Bestehende Behandlungsmöglichkeiten hemmen die abnormale Gefäßneubildung und die damit verbundenen Komplikationen, um so die Sehfähigkeit der Patienten zu stabilisieren und teils auch zu verbessern [6].</p> <p>Derzeit basieren die Therapieempfehlungen in Deutschland hauptsächlich auf intravitrealen Injektionen von VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab, Aflibercept, Faricimab und Brolucizumab. Diese</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapien erfordern regelmäßige Kontrollen und oft langjährige Behandlungsregime, um die Sehfähigkeit der Patienten so lange wie möglich zu erhalten [6, 7]. Zudem wird der rekombinante, humanisierte und monoklonale Antikörper Bevacizumab in dem Arzneimittel Avastin® eingesetzt, welcher zur systemischen Behandlung onkologischer Erkrankungen entwickelt wurde und intravenös appliziert wird. Die Anwendung zur Behandlung der nAMD erfolgt außerhalb der Zulassung (Off-Label) und wird von den Ophthalmologen intravitreal eingesetzt; größtenteils im Rahmen von Selektivverträgen [8, 9]. Ungeachtet der rechtlich fragwürdigen Zulässigkeit zeigen sich auch erhebliche Nachteile bei der Off-Label-Anwendung von Avastin®, wie die nicht vorhandene Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers nach § 84 AMG, Haftungsrisiken der behandelnden Ärzte und Patientenrisiken (hierzu näher S. 6f). Daher wurde mit Bevacizumab gamma (Lytenava™) eine ophthalmologische Formulierung entwickelt und so einer langen Forderung von verschiedenen Akteuren im Gesundheitssystem nach einer den hohen Qualitätsanforderungen einer intravitrealen operativen Medikamentengabe (IVOM) entsprechenden Formulierung nachgekommen. Die PhaseIII--Studie NORSE TWO bestätigt die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit vom Bevacizumab gamma (Lytenava™).</p> <p>Somit liegt mit Lytenava™ eine wirksame, für die Behandlung der nAMD zugelassene Alternative zu bereits bestehenden Therapieoptionen vor. Lytenava™ enthält den bewährten Wirkstoff Bevacizumab in einer veränderten Formulierung, die für die Verträglichkeit der intravitrealen</p>	

Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verabreichung und an die spezifischen Anforderungen ophthalmologischer Anwendungen angepasst ist.</p> <p><b>Stellungnahme</b></p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme nimmt Outlook Therapeutics Limited (im Folgenden Outlook Therapeutics) insbesondere zu folgenden spezifischen Aspekten der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung von Bevacizumab gamma (Lytenava™) in der Indikation nAMD Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Potenzielle Unvollständigkeit des Dossiers</li><li>• Kostendarstellung</li></ul> <p>Dies wird ausführlich im zweiten Teil dieses Dokuments adressiert.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I 1 S. 9f.	<p><b>Kommentar zur potenziellen Unvollständigkeit des Dossiers</b></p> <p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung</b></p> <p><i>„Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden 5 potenziell relevante Studien für einen Vergleich von Bevacizumab gegenüber der vom pU gewählten Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab identifiziert. Es handelt sich um die RCTs GEFAL, LUCAS, MANTA, CATT und IVAN. [...] Die Relevanz der 5 Studien mit Bevacizumab wurde nicht abschließend geprüft. Grundsätzlich handelt es sich jedoch bei den 5 potenziell relevanten Studien mit Bevacizumab um Studien, welche (mindestens in Teilpopulationen) die in den Fachinformationen vorgegebene Individualisierung der Dosierungen von Bevacizumab bzw. Ranibizumab ermöglichen. Auf die Ergebnisse von 2 dieser Studien (CATT und IVAN, jeweils Studienarme mit kontinuierlicher Gabe) als supportive Evidenz hat sich der pU im Zulassungsverfahren von Bevacizumab gamma in der zu bewertenden ophthalmologischen Formulierung berufen. Das Dossier des pU ist aufgrund des Ausschlusses von Studien mit Bevacizumab (Avastin) potenziell inhaltlich unvollständig.“</i></p>	<p>Zusätzlich identifiziert das IQWiG fünf Studien zum Vergleich von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab, welche mit dem Fertigarzneimittel Avastin in zulassungsüberschreitender Anwendung durchgeführt wurden. Diese Studien werden durch das IQWiG für das vorliegende Verfahren als potenziell relevant eingeschätzt. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Ergebnisse dieser Studien jedoch weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aufbereitet. Als Begründung nennt der pharmazeutische Unternehmer u.a. die Nicht-Verfügbarkeit der patientenindividuellen Daten dieser Studien. Die Eignung der fünf identifizierten Studien kann nicht abschließend geprüft werden. Die vorliegenden Informationen geben aber keinen Grund zur Annahme, dass die Ergebnisse eine Änderung der Bewertung begründen.</p>



Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Position von Outlook Therapeutics</b></p> <p>Bei Lytenava™ mit dem Wirkstoff Bevacizumab gamma handelt es sich um eine neue Wirkstoffformulierung, welche sich in ihren Eigenschaften von Bevacizumab, wie es im Off-Label verwendeten Avastin® vorliegt, unterscheidet. Somit liegt mit Lytenava™ eine erstmals an die ophthalmologische Anwendung angepasste Darreichungsform des bisher Off-Label verwendeten Bevacizumab vor, weshalb die Nutzenbewertung produktbezogen durchgeführt werden sollte und Studien mit Avastin® anstelle von Lytenava™ aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden.</p> <p>Die Unterschiede zwischen Lytenava™ und Avastin® beruhen besonders auf der an die für den ophthalmologischen intravitrealen Gebrauch angepassten Formulierung von Bevacizumab gamma. Diese Formulierungen unterliegen strengeren Standards, so dass die Nebenwirkungen minimiert werden. So dürfen ophthalmologische Formulierungen wie Bevacizumab gamma nur maximal 50 Partikel mit <math>\geq 10 \mu\text{m/ml}</math> bzw. 5 Partikel mit <math>\geq 25 \mu\text{m/ml}</math> enthalten [10]. Off-Label- Therapien wie Avastin®, die ausschließlich zur intravenösen Gabe entwickelt und zugelassen sind, können jedoch maximal 1500 Partikel <math>\geq 10 \mu\text{m per/ml}</math> bzw. 150 Partikel <math>\geq 25 \mu\text{m per/ml}</math> enthalten. Dies entspricht 6000 Partikel mit <math>\geq 10 \mu\text{m}</math> bzw. maximal 600 Partikel mit <math>\geq 25 \mu\text{m}</math> per 4 ml Behälter Avastin®, was ein Vielfaches der für intravitreale</p>	

Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ophthalmologische Lösungen erlaubten Partikelmenge ist [11]. Denn schon Partikel <math>\geq 10 \mu\text{m}</math> können schwere Nebenwirkungen wie Augenreizungen auslösen und zu einer verschwommenen Sicht führen [12, 13].</p> <p>Darüber hinaus ist auch die erlaubte Menge an Endotoxinen bei intravitrealen ophthalmologischen Lösungen strenger geregelt. Demnach dürfen diese maximal 2 Einheiten pro Dosis pro Auge enthalten, wohingegen in Off-Label-Avastin® 5 Einheiten pro kg (IV) enthalten sein können, da Avastin® lediglich für die parenterale Gabe zugelassen wurde [14]. Eine Kontamination mit Endotoxinen kann zu schmerzhaften Entzündungen des Auges führen [15].</p> <p>Bei Bevacizumab gamma (Lytenava™) und dem Off-Label verwendeten Bevacizumab (Avastin®) handelt es sich um unterschiedliche Produkte, weshalb Avastin®-Studien richtigerweise von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden, da diese nicht vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>Zusätzlich liegen für die aufgeführten Studien (GEFAL [16], LUCAS [17], MANTA [18], CATT [19] und IVAN [20]) keine IPD-Daten vor, da Outlook Therapeutics nicht an der Durchführung der Studien mit Avastin® beteiligt war. Diese individuellen Patientendaten sind notwendig, um die für die Nutzenbewertung geforderten und sehr spezifischen Auswertungen gemäß des Methodenpapiers des</p>	

Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG durchzuführen [21]. Es ist Outlook Therapeutics nicht gelungen, die originalen IPD-Daten aufzubringen. Daher werden im Folgenden die öffentlichen, aus den Publikationen der Studienergebnisse erkenntlichen Ergebnisse zusammengefasst:</p> <p><b>GEFAL:</b></p> <p>Bei der Studie GEFAL handelte es sich um eine multizentrische, prospektive, doppelblinde und randomisierte Nichtunterlegenheitsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab (Avastin®) gegenüber Ranibizumab bei der Behandlung der nAMD [22].</p> <p>Dabei zeigte sich sowohl eine vergleichbare Wirksamkeit wie auch Sicherheit der beiden Arzneimittel. So kam es bei Bevacizumab zu einer Verringerung der zentralen Subfeld-Makuladichte von 95 µm gegenüber 107 µm bei Ranibizumab. Auch bei der Veränderung der BCVA (<i>best-corrected visual acuity</i>) zur Baseline ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (4,82 vs. 2,93 Buchstaben, Abbildung 1) [22].</p>	

Table 2. Outcomes at Final Evaluation

	Bevacizumab	Ranibizumab	P Value*
Change in BCVA from baseline			
n	191	183	0.4200●
Median (range)	6 (-44 to 44)	4 (-48 to 33)	
Mean (SD)	4.82 (14.85)	2.93 (15.09)	
Change in BCVA categorized from baseline			
Gain of $\geq 15$ letters	39 (20.4)	39 (21.3)	0.8318
Gain of $\geq 5$ letters	104 (54.5)	91 (49.7)	0.3607
Loss of $\geq 15$ letters	17 (8.9)	18 (9.8)	0.7562
Loss of $\geq 5$ letters	40 (20.9)	45 (24.6)	0.4001
BCVA score (letters)			
n	191	183	0.8632●
Median (range)	64 (9–91)	64 (0–96)	
Mean (SD)	59.44 (18.52)	58.70 (19.82)	
BCVA score (letters)			
$\leq 37$ letters	30 (15.7)	34 (18.6)	0.6464
38–52 letters	23 (12.0)	27 (14.8)	
53–67 letters	61 (31.9)	50 (27.3)	
$\geq 68$ letters	77 (40.3)	72 (39.3)	
Intraretinal and/or subretinal fluid on OCT			
Missing	1	1	0.1354
No	96 (50.5)	106 (58.2)	
Yes	94 (49.5)	76 (41.8)	
Central subfield macular thickness ( $\mu\text{m}$ )			
n	187	183	0.1910●
Median (range)	243 (141–803)	239 (105–547)	
Mean (SD)	266.07 (92.13)	248.31 (66.55)	
Change in central subfield macular thickness from baseline			
n	187	181	0.2725●
Median (range)	-85 (-489 to 575)	-98 (-482 to 132)	
Mean (SD)	-94.96 (132.78)	-107.23 (103.25)	
Pigment epithelial detachment on OCT			
Missing	1	0	0.5964
No	127 (66.8)	127 (69.4)	
Yes	63 (33.2)	56 (30.6)	
Dye leakage on angiogram			
Missing	21	23	0.1367
None	86 (50.6)	94 (58.8)	
Present	84 (49.4)	66 (41.3)	
Change in CNV area from baseline (DA)			
n	156	144	0.7540●
Median (range)	0 (-7 to 5)	0 (-4 to 4)	
Mean (SD)	-0.27 (1.45)	-0.27 (1.35)	

BCVA = best-corrected visual acuity; CNV = choroidal neovascularization; DA = disc area; OCT = optical coherence tomography; SD = standard deviation.

Values are n (%) unless otherwise specified.

Final evaluation: last visit with available BCVA and at least 10 months after baseline.

\*P values are for chi-square test or Student t test unless ● is specified (Fisher exact test or Mann-Whitney test).

**Abbildung 1: Zusammenfassung der Wirksamkeitseindpunkte der Studie GEFAL [22]**

Auch bei Betrachtung der Sicherheit zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Bevacizumab und Ranibizumab. Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen lag bei Bevacizumab bei 12,6 % und war damit vergleichbar mit einem Anteil von 12,1 % bei Behandlung mit Ranibizumab [22].

**LUCAS:**

Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Studie LUCAS handelte es sich um eine multizentrische und randomisierte Nichtunterlegenheitsstudie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab (Avastin®) gegenüber Ranibizumab bei der Behandlung der nAMD [23].</p> <p>Die Ergebnisse der Studie ergaben eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Arzneimittel. Bei der Behandlung mit Bevacizumab kam es zu einer Verringerung der zentralen Subfeld-Makuladichte von 112 µm gegenüber 120 µm bei Ranibizumab. Auch bei der Veränderung der BCVA zur Baseline ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (7,9 vs. 8,2 Buchstaben, Abbildung 2) [23].</p>	

Table 2. Outcomes at 1 Year

Outcomes	Bevacizumab (n = 184)	Ranibizumab (n = 187)	P Value <sup>a</sup>
BCVA			
Mean score, no. of letters $\pm$ SD	67.2 $\pm$ 17	69.6 $\pm$ 15.1	0.148
Change from baseline BCVA	7.9 $\pm$ 13.4	8.2 $\pm$ 12.5	0.845
Increase of $\geq 15$ letters – no. (%)	47 (25.5)	50 (26.7)	
Increase of $\geq 5$ letters – no. (%)	67 (36.4)	76 (40.6)	
Change of $\leq 4$ letters – no. (%)	47 (25.5)	43 (23.0)	
Decrease of $\geq 5$ letters – no. (%)	16 (8.7)	10 (5.3)	
Decrease of $\geq 15$ letters – no. (%)	7 (3.8)	8 (4.3)	
Mean no. of treatments $\pm$ SD	8.9 $\pm$ 2.6	8.0 $\pm$ 2.3	0.001
CRT or subfoveal fluid, $\mu$ m			
Mean $\pm$ SD	261 $\pm$ 65	249 $\pm$ 61	0.066
Mean change from baseline	–112 $\pm$ 105	–120 $\pm$ 97	0.460
Fluid on OCT (intraretinal or subretinal), no. (%)			
Absent	87 (47.0)	122 (65.2)	<0.001
Present	98 (53.0)	65 (34.8)	
Dye leakage on angiogram, no. (%) <sup>b</sup>			
Absent	99 (58.2)	114 (66.7)	0.108
Present	71 (41.8)	57 (33.3)	
Area of lesion, mm <sup>2</sup>	6.0 $\pm$ 5.3	5.8 $\pm$ 5.9	
Mean change from baseline $\pm$ SD	–1.32 $\pm$ 4.1	–1.03 $\pm$ 3.5	0.482
Change in blood pressure from baseline (mmHg), mean $\pm$ SD			
Systolic	–5.8 $\pm$ 20	–4.6 $\pm$ 22	0.590
Diastolic	–1.3 $\pm$ 11	–2.3 $\pm$ 10	0.320

BCVA = best-corrected visual acuity; CRT = central retinal thickness; OCT = optical coherence tomography; SD = standard deviation.

<sup>a</sup>P values represent the test for equality between bevacizumab and ranibizumab.

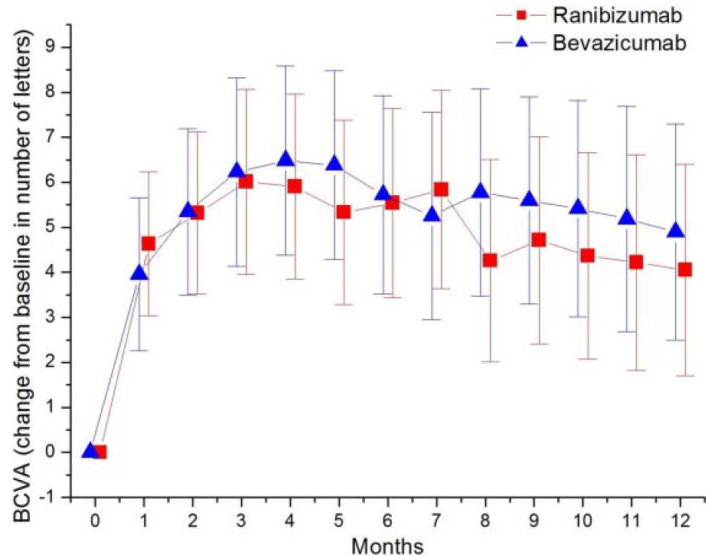
<sup>b</sup>Data missing for 31 patients.

#### Abbildung 2: Zusammenfassung der Wirksamkeitseindpunkte der Studie LUCAS [23]

Bei Betrachtung der Nebenwirkungen zeigte sich ein vergleichbarer Anteil von Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden systemischen Event bei Behandlung mit Bevacizumab oder Ranibizumab (16,8 vs. 20,4). Jedoch zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab bei den arteriothrombotischen Events sowie den Herzerkrankungen [23].

#### MANTA:

Bei der MANTA-Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab (Avastin®) gegenüber Ranibizumab bei der Behandlung der nAMD [24].

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach 12 Monaten zeigte sich eine vergleichbare Steigerung des BCVA mit 4,9 Buchstaben bei Bevacizumab-Behandlung und 4,1 Buchstaben bei Ranibizumab-Behandlung (Abbildung 3).</p>  <p>Abbildung 3: Veränderung des BCVA-Score über die Zeit in der Studie MANTA [24]</p> <p>Darüber hinaus gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Verringerung der Netzhautdicke (Abbildung 4).</p>	

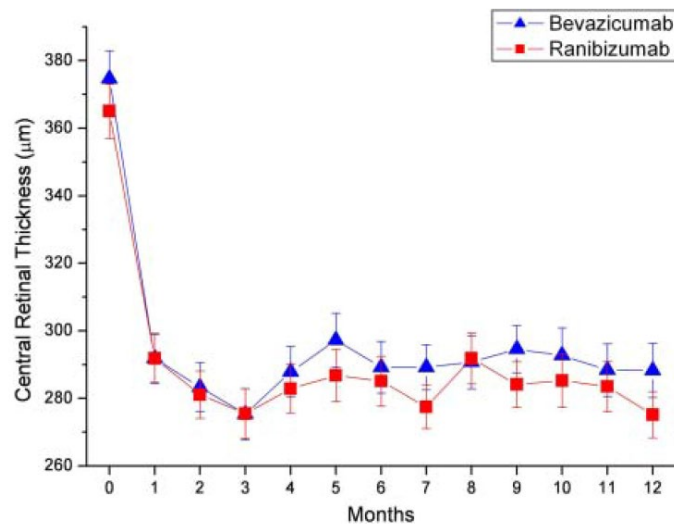


Abbildung 4: Veränderung der Netzhautdicke über die Zeit in der Studie MANTA [24]

Auch die Auswertung der Sicherheitsendpunkte ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. So kam es bei 12,3 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten zu Nebenwirkungen gegenüber von 9,2 % bei Behandlung mit Ranibizumab [24].

#### **CATT:**

Bei der CATT-Studie handelte es sich um eine verblindete, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie, an der 1208 Patienten mit nAMD teilgenommen haben. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab (Avastin®) und Ranibizumab zu untersuchen. Besonderer Fokus lag hier auf dem Vergleich zwei verschiedener Therapieschemata: der monatlichen Behandlung und der Behandlung nach Bedarf, welche sowohl den heutigen Leitlinien als auch der Fachinformation von Ranibizumab



Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Lytenava™ entspricht. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse beziehen sich daher auf die Behandlungsarme mit einer Bedarfsbehandlung.</p> <p>Es zeigte sich eine vergleichbare Steigerung des BCVA mit 5,9 Buchstaben bei Bevacizumab-Behandlung und 6,8 Buchstaben bei Ranibizumab-Behandlung. Auch bei der Veränderung der zentralen Subfeld-Makuladichte zeigen sich ähnliche Ergebnisse bei Behandlung nach Bedarf mit Bevacizumab oder Ranibizumab (-152 µm vs. -168 µm, Abbildung 5) [8].</p>	

Table 2. Outcome Measures at 1 Year.*					
Outcome	Ranibizumab Monthly (N=284)	Bevacizumab Monthly (N=265)	Ranibizumab as Needed (N=285)	Becavizumab as Needed (N=271)	P Value†
Visual-acuity score and Snellen equivalent					
83–97 letters, 20/12–20 — no. (%)	42 (14.8)	45 (17.0)	38 (13.3)	40 (14.8)	
68–82 letters, 20/25–40 — no. (%)	149 (52.5)	134 (50.6)	141 (49.5)	127 (46.9)	
53–67 letters, 20/50–80 — no. (%)	52 (18.3)	47 (17.7)	66 (23.2)	57 (21.0)	
38–52 letters, 20/100–160 — no. (%)	23 (8.1)	21 (7.9)	23 (8.1)	24 (8.9)	
≤37 letters, ≤20/200 — no. (%)	18 (6.3)	18 (6.8)	17 (6.0)	23 (8.5)	
Mean no. of letters	68.8±17.7	68.4±18.2	68.4±16.4	66.5±19.0	0.45
Change from baseline visual-acuity score					
Increase of ≥15 letters — no. (%)	97 (34.2)	83 (31.3)	71 (24.9)	76 (28.0)	
Increase of 5–14 letters — no. (%)	90 (31.7)	98 (37.0)	103 (36.1)	90 (33.2)	
Change of ≤4 letters — no. (%)	62 (21.8)	50 (18.9)	75 (26.3)	59 (21.8)	
Decrease of 5–14 letters — no. (%)	19 (6.7)	18 (6.8)	23 (8.1)	23 (8.5)	
Decrease of ≥15 letters — no. (%)	16 (5.6)	16 (6.0)	13 (4.6)	23 (8.5)	
Mean no. of letters	8.5±14.1	8.0±15.8	6.8±13.1	5.9±15.7	0.16
Mean no. of treatments	11.7±1.5	11.9±1.2	6.9±3.0	7.7±3.5	<0.001
Average cost of drug/patient — \$	23,400	595	13,800	385	
Total thickness at fovea — μm‡					
Mean§	266±125	300±149	294±139	308±127	0.002
Mean change from baseline¶	–196±176	–164±181	–168±186	–152±178	0.03
Retinal thickness plus subfoveal-fluid thickness at fovea — μm					
Mean§	152±57	172±81	166±66	172±68	0.001
Mean change from baseline¶	–100±130	–79±132	–81±134	–79±123	0.18
Fluid on optical coherence tomography — no. (%)					
Absent	124 (43.7)	69 (26.0)	68 (23.9)	52 (19.2)	<0.001
Present	151 (53.2)	188 (70.9)	203 (71.2)	214 (79.0)	
Data missing	9 (3.2)	8 (3.0)	14 (4.9)	5 (1.8)	
Dye leakage on angiogram — no. (%)					
Absent	167 (58.8)	153 (57.7)	133 (46.7)	111 (41.0)	<0.001
Present	97 (34.2)	100 (37.7)	137 (48.1)	145 (53.5)	
Data missing	20 (7.0)	12 (4.5)	15 (5.3)	15 (5.5)	
Area of lesion — optic-disk area					
Mean	2.6±2.7	2.5±2.6	2.9±2.6	2.8±3.0	0.56
Mean change from baseline**	0.0±2.1	0.1±1.9	0.2±2.5	0.5±2.6	0.047
Change in blood pressure from baseline — mm Hg††					
Systolic	–2.1±22.4	–5.4±18.2	–5.2±20.3	–4.5±20.0	0.27
Diastolic	–0.9±11.9	–1.4±11.2	–1.9±10.2	–2.1±10.8	0.63

\* Plus-minus values are means ±SD.

† P values are for the test of the hypothesis of equality among the four study groups.

‡ The total thickness at the fovea includes the retina, subretinal fluid, choroidal neovascularization, and retinal pigment epithelial elevation.

§ Data were missing for 4 patients in the ranibizumab-monthly group, 4 patients in the bevacizumab-monthly group, 4 patients in the ranibizumab-as-needed group, and 5 patients in the bevacizumab-as-needed group.

¶ Data were missing for 4 patients in the ranibizumab-monthly group, 5 patients in the bevacizumab-monthly group, 7 patients in the ranibizumab-as-needed group, and 6 patients in the bevacizumab-as-needed group.

| Data were missing for 28 patients in the ranibizumab-monthly group, 22 patients in the bevacizumab-monthly group, 20 patients in the ranibizumab-as-needed group, and 22 patients in the bevacizumab-as-needed group.

\*\* Data were missing for 34 patients in the ranibizumab-monthly group, 27 patients in the bevacizumab-monthly group, 26 patients in the ranibizumab-as-needed group, and 30 patients in the bevacizumab-as-needed group. At follow-up, the area being measured included the same lesion components as those measured at baseline plus atrophy contiguous with or in the area of the baseline lesion.

†† Data were missing for 45 patients in the ranibizumab-monthly group, 39 patients in the bevacizumab-monthly group, 35 patients in the ranibizumab-as-needed group, and 39 patients in the bevacizumab-as-needed group.

Abbildung 5: Zusammenfassung der Wirksamkeitsendpunkte der Studie CATT [8]

Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch die Betrachtung der Nebenwirkungen zeigt vergleichbare Ergebnisse zwischen Bevacizumab und Ranibizumab. Es zeigte sich ein Vorteil von Ranibizumab bei dem Anteil an Patienten mit mindestens einem systemischen Event sowie bei Gastrointestinalen Erkrankungen [8].</p> <p><b>IVAN:</b></p> <p>Bei der Studie IVAN handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Ranibizumab und Bevacizumab (Avastin®) bei der Behandlung der nAMD.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die Verbesserung des BCVA-Scores. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Bevacizumab gegenüber Ranibizumab (Bevacizumab minus Ranibizumab: -1,37 Buchstaben, p = 0,26). Für die Veränderung der zentralen Subfeld-Makuladichte zeigten sich vergleichbare Ergebnisse bei den Arzneimitteln [25].</p> <p>Auch eine im Rahmen der IVAN Studie- durchgeführte Meta-Analyse zur Veränderung des BCVA zeigt weder einen Vor- noch einen Nachteil für eines der Arzneimittel (Abbildung 6) [25].</p>	

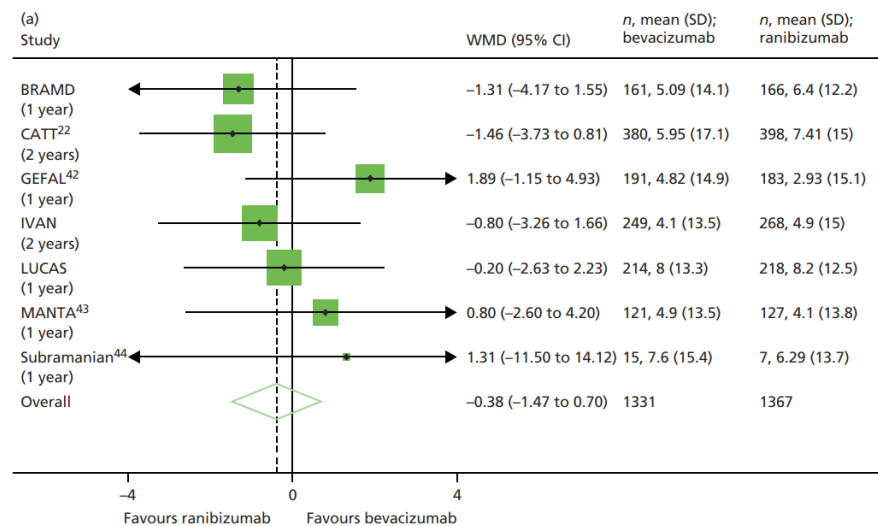


Abbildung 6: Meta-Analyse zur Veränderung des BCVA, durchgeführt im Rahmen der IVAN-Studie [25]

Die Untersuchungen zur Sicherheit ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Arzneimitteln bei Betrachtung des primären Sicherheitsendpunktes und den systemischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Schwerwiegende gastro-intestinale Erkrankungen traten jedoch häufiger nach Behandlung mit Bevacizumab auf [25].

Zudem wurde ein systematischer Review von der Cochrane Library zur Sicherheit von Ranibizumab und Bevacizumab (Avastin®) verfasst, in welches die Daten von neun Studien, davon drei nicht publizierte Studien, aufgenommen wurden. Auch hier waren Mortalitätsrisiko sowie Nebenwirkungen der beiden Arzneimittel vergleichbar. So lag die Rate von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ranibizumab bei 22,2 % und bei Avastin® bei 24 % (Abbildung 7) [26].

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ranibizumab	Bevacizumab				
All-cause death Follow-up: 1 to 2 years	34 per 1000	37 per 1000 (27 to 53)	RR 1.10 (0.78 to 1.57)	3338 (8)	⊕⊕⊕⊖ moderate 1,2,3	
All serious systemic adverse events Follow-up: 1 to 2 years	222 per 1000	240 per 1000 (200 to 291)	RR 1.08 (0.90 to 1.31)	3665 (9)	⊕⊕⊕⊖ low 1,2,3,4	
Infection	37 per 1000	50 per 1000 (36 to 69)	RR 1.34 (0.97 to 1.86)	3190 (6)	⊕⊕⊕⊖ moderate 1,2,3	
Arterial thromboembolic event	35 per 1000	32 per 1000 (21 to 47)	RR 0.92 (0.62 to 1.37)	3190 (6)	⊕⊕⊕⊖ moderate 1,2,3	
Myocardial infarction	14 per 1000	12 per 1000 (6 to 23)	RR 0.84 (0.42 to 1.66)	3190 (6)	⊕⊕⊕⊖ moderate 1,2,3	
Stroke	11 per 1000	9 per 1000 (5 to 19)	RR 0.83 (0.42 to 1.66)	3190 (6)	⊕⊕⊕⊖ moderate 1,2,3	
Gastrointestinal disorders MedDRA class	16 per 1000	29 per 1000 (16 to 50)	RR 1.82 (1.04 to 3.19)	3190 (6)	⊕⊕⊕⊖ moderate 1,4,5	

\*The basis for the **assumed risk** (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup>For all outcomes, we judged the impact of missing data to be unclear: even the low rate of efficacy missing data, which was in the range of 5% to 10% for most studies, could have impacted on rare adverse events differences. However, we considered that a number of studies used an active monitoring for almost all participants across both arms, reducing the chance of missing SAEs. We did not decrease the overall quality for risk of bias.

<sup>2</sup>People at high cardiovascular risk were excluded in Biswas 2011, MANTA, and Subramanian 2010. BRAMD, CATT, GEFAL, and IVAN did not report exclusion criteria based on cardiovascular risks, and we considered them to represent a wide spectrum of risks as well as routine practice in secondary care settings. However, it is unclear as to how the results can be applied to high-risk patients requiring long-term treatment. We did not decrease the overall quality for indirectness.

<sup>3</sup>Wide 95% confidence interval considering relative risk and/or absolute events. We did decrease the overall quality for imprecision (-1).

<sup>4</sup>The meta-analytic estimate was sensitive to the exclusion of CATT and LUCAS, as well as two unpublished studies. We did decrease the overall quality for inconsistency (-1).

<sup>5</sup>Summary of findings' table outcome not pre-specified in the review protocol.

*Abbildung 7: Zusammenfassung der Ergebnisse des systematischen Reviews der Cochrane Library [26]*

Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die aus den Publikationen der vom IQWiG aufgeführten Studien entnommenen Ergebnisse zeigen somit eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab und dem Off-Label verabreichten Bevacizumab (Avastin®). Diese Ergebnisse ähneln denen der Studie NORSE TWO, welche eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab und Bevacizumab gamma (Lytenava™) gezeigt hat. Die Ergebnisse der Avastin®-Studien verändern daher auch nicht die im Dossier dargelegte Position von Outlook Therapeutics, keinen Zusatznutzen zu fordern.</p> <p>Aus den in diesem Abschnitt genannten Gründen sind die vom IQWiG aufgeführten Studien (GEFAL, LUCAS, MANTA, CATT und IVAN) nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Darüber hinaus zeigt ein Betrachten der öffentlich verfügbaren Publikationen zu den genannten Studien weder einen Vor- noch einen Nachteil von Bevacizumab (Avastin®) gegenüber Ranibizumab. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studie NORSE TWO zu Lytenava™. Unter Einbezug der aufgeführten Argumente geht Outlook Therapeutics folglich davon aus, dass keine inhaltliche Unvollständigkeit vorliegt.</p>	

Stellungnehmer: Outlook Therapeutics Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II 2 S.11	<p><b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV</b></p> <p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung</b></p> <p><i>„Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe mit 06.03.2025 an. Zu diesem Datum wird das zu bewertende Arzneimittel jedoch noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2025, der erstmaligen Listung, ergeben sich mit 1006,94 € höhere Kosten als vom pU angegeben (914,72 €). Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2025 wieder.“</i></p> <p><b>Position von Outlook Therapeutics</b></p> <p>Die in Modul 3 des Nutzendossiers gelisteten Kosten für Lytenava™ entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2025 und sind daher aktueller als die vom IQWiG herangezogenen Kosten. Daher sind die in Modul 3 gelisteten Kosten jene Kosten, die berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025) zugrunde gelegt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Ambati J, Fowler Benjamin J (2012): Mechanisms of Age-Related Macular Degeneration. *Neuron*; 75(1):26-39.
2. Yonekawa Y, Kim IK (2014): Clinical characteristics and current treatment of age-related macular degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*; 5(1):a017178.
3. Ricci F, Bandello F, Navarra P, Staurenghi G, Stumpp M, Zarbin M (2020): Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. *Int J Mol Sci*; 21(21).
4. Spilisbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE (2000): Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol*; 157(1):135-44.
5. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT (1997): Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*; 81(2):154-62.
6. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) (2023): Leitlinie Nr. 21 - Altersabhängige Makuladegeneration AMD. [Zugriff: 29.07.2025]. URL: [https://dog.org/wp-content/uploads/sites/11/2023/12/Leitlinie-Nr.-21-Altersabhaengige-Makuladegeneration-AMD\\_final-1.pdf](https://dog.org/wp-content/uploads/sites/11/2023/12/Leitlinie-Nr.-21-Altersabhaengige-Makuladegeneration-AMD_final-1.pdf).
7. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) (2020): Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA: Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. (Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration.). *Klin Monbl Augenheilkd*; 237(8):995-1003.
8. The CATT Research Group (2011): Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*; 364(20):1897-908.
9. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. (2014): Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *British Journal of Ophthalmology*; 98(9):1144-67.
10. Hunt DG (2024): Current USP Standards for Particulate Matter. [Zugriff: 15.08.2025]. URL: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/events-and-training/silicon-oil-roundtable-presentations.pdf>.
11. Council of Europe (2007): EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6.0. [Zugriff: 15.08.2025]. URL: <http://www.uspbpep.com/ep60/2.9.19.%20particulate%20contamination-%20sub-visible%20particles%200919e.pdf>.
12. Akhter MH, Ahmad I, Alshahrani MY, Al-Harbi AI, Khalilullah H, Afzal O, et al. (2022): Drug Delivery Challenges and Current Progress in Nanocarrier-Based Ocular Therapeutic System. *Gels*; 8(2):82.
13. Bin Choy Y, Park JH, Prausnitz MR (2008): Mucoadhesive Microparticles Engineered for Ophthalmic Drug Delivery. *J Phys Chem Solids*; 69(5-6):1533-6.



14. Dawson M (2017): ENDOTOXIN LIMITS For Parenteral Drug Products. [Zugriff: 15.08.2025]. URL: [https://www.acciusa.com/pdfs/whitepapers/EndotoxinLimits\\_SealJH-PR17-012.pdf](https://www.acciusa.com/pdfs/whitepapers/EndotoxinLimits_SealJH-PR17-012.pdf).
15. Li H, Hitchins VM, Wickramasekara S (2016): Rapid detection of bacterial endotoxins in ophthalmic viscosurgical device materials by direct analysis in real time mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*; 943:98-105.
16. Hospices Civils de Lyon (2010): French Evaluation Group Avastin Versus Lucentis (GEFAL). [Zugriff: 07.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01170767>.
17. Oslo University Hospital (2010): LUCAS - A Randomized, Prospective, Multicenter Study Comparing the Effect of Intravitreal Injection of Bevacizumab to Ranibizumab When Given to Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration. [Zugriff: 07.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01127360>.
18. The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery (2008): A Randomized Observer and Subject Masked Trial Comparing the Visual Outcome After Treatment With Ranibizumab or Bevacizumab in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration Multicenter Anti VEGF Trial in Austria (MANTA). [Zugriff: 07.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00710229>.
19. University of Pennsylvania (2008): Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials: Lucentis-Avastin Trial (CATT). [Zugriff: 07.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00593450>.
20. Belfast Health and Social Care Trust, Queen's University Belfast RaRS (2007): A randomised control trial of alternative treatments to Inhibit VEGf in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN) (2007-001281-33). [Zugriff: 07.08.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-001281-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001281-33).
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden - Version 7.0. [Zugriff: 15.08.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
22. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. (2013): Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*; 120(11):2300-9.
23. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R (2015): Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to LUCAS Treat-and-Extend Protocol. *Ophthalmology*; 122(1):146-52.
24. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. (2013): A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*; 97(3):266.
25. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes S, Lotery AJ, Dakin HA, et al. (2015): A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess*; 19(78):1-298.

26. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, et al. (2014): Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews; (9).

## 5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	18.08.2025
Stellungnahme zu	Bevacizumab/ Lytenava
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
--	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.48, Zeilen 8-15	<p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Bezüglich der Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen benennt das IQWiG zusätzlich zu den vom pU identifizierten Studien NORSE ONE und NORSE TWO noch NORSE THREE, NORSE SEVEN und NORSE EIGHT als Studien, die in die Betrachtung mit einbezogen werden müssen.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p>Es wird darum gebeten, transparent darzulegen, weshalb die zusätzlich identifizierten Studien seitens des IQWiG als relevant betrachtet werden und welchen Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V das IQWiG daraus ermittelt.</p>	<p>Bei dem Arzneimittel Bevacizumab handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer 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.</p> <p>Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. 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.</p> <p>Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt &lt; 5 % (0,0 %).</p> <p>Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.</p>

## Literaturverzeichnis

### 5.3 Stellungnahme des Prof. Dr. Koch

Datum	19.08.2025
Stellungnahme zu	Bevacizumab - 2025-05-01-D-1192
Stellungnahme von	Prof. Frank Koch Leiter Augenzentrum Prof. Koch GmbH Frankfurt a.M.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Koch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Autoritäten: Gern bringe ich mit meiner Stellungnahme zum Einsatz des neuen, zugelassenen Avastin (Lutinava<sup>®</sup>, Fa. Outlook) Folgendes zum Ausdruck:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mit dem Tag der Zulassung des oben benannten Avastin/Lutinava<sup>®</sup> entfällt für das von mir verantwortete Augenzentrums Prof. Koch GmbH, Georg-Baumgarten-Str. 3, 60549 Frankfurt-Airport (Gateway Gardens) jeglicher Einsatz eines nicht zugelassenen Avastins.</li> <li>2. Begründung: warum sollte IRGENDJEMAND zu diesem Zeitpunkt (nach Zulassung Avastin/Lutinava<sup>®</sup>) sich in die Gefahr (für Patient und behandelnden Arzt) begeben, eine „Alternative“ (nicht für Ophthalmologie sondern für Onkologie zugelassenes) in ein Auge zu injizieren und in welche vollkommen ungeklärte Rechtssituation sollte jemand sich hineinmaneuvrieren (Versicherungsschutz !!)? Die EMA selbst warnt vor Einsatz des nicht für Ophthalmologie zugelassenen Avastins in ein Auge! Seit der Contergan – Angelegenheit gibt es nun mal Regelwerke, die sind mit Lutinava<sup>®</sup> anders als dem bisherigen Avastin eingehalten worden und denen sollten wir ALLE folgen dürfen und müssen.</li> <li>3. Hervorgehoben werden muß bei den Überlegungen, die wir ALLE anstellen sollten, auch, daß wir es mit dem zugelassenen Avastin der Fa. Outlook (Lutinava<sup>®</sup>) nicht mit einem x-beliebigen Genericum zu tun haben, sondern mit einem eigenständigen Präparat, nicht nur 6 sondern 12 Monate geprüft, einzigartig und für jede Indikation individuell abgesichert bzw. abzusichern.</li> <li>4. Ich hoffe, hiermit ein klares Statement beitragen zu können und meine Dankbarkeit für die erlösende Zulassung eines höchst</li> </ol>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Prof. Koch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wirksamen Medikamenten-Stoffs (Bevacizumab) zum Ausdruck bringen zu dürfen.  Ihr F. Koch Leiter Augenzentrum Prof. Koch GmbH, Frankfurt a.M.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Koch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

#### 5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	20.08.2025
Stellungnahme zu	Bevacizumab gamma/Lytenava®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
II.11, 2ff.	<p><b>Therapiekosten / Behandlungsdauer</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG beschreibt in seiner Dossierbewertung, dass der pU für die Berechnung der Behandlungsdauer von Faricimab für die Untergrenze von einer Upload-Phase mit 4 Behandlungen im Abstand von 4 Wochen ausgehe, obwohl gemäß Fachinformation lediglich 3 initiale Injektionen vorgesehen sind (1). Dies habe laut IQWiG allerdings keine Auswirkungen auf die Gesamtzahl der Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Die Angaben des pU zu den jeweiligen Unter- und Obergrenzen seien daher nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Berechnung der Behandlungsdauer von Faricimab sollte die aktuelle Fachinformation herangezogen werden, die auch für Faricimab 3 initiale Injektionen im Abstand von 4 Wochen vorsieht (1). Entgegen der Einschätzung des IQWiG ändert sich durch diese Anpassung die Anzahl der Injektionen im ersten Jahr jedoch. Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze reduziert sich, so dass sich eine Spanne von 5 bis 8 Injektionen im ersten Jahr ergibt.</p>	<p><i>Zu Faricimab:</i> Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit drei Injektionen im Abstand von 4 Wochen initiiert. Nach 16 und/oder 20 Wochen wird eine Behandlungskontrolle vorgeschlagen, auf deren Grundlage die Ärztin bzw. der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität die Behandlungsintervalle individuell festlegen kann. Bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen zu erwägen. Bei Patientinnen und Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle 8 Wochen oder 12 Wochen zu erwägen.</p> <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Behandlungsmodus</th><th>Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr</th><th>Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)</th><th>Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr</th></tr><tr><td colspan="5">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td></tr><tr><td rowspan="2">Faricimab 1. Jahr</td><td>1x alle 28 Tage für 3 Anwendungen</td><td>3</td><td rowspan="2">1</td><td rowspan="2">5 – 8</td></tr><tr><td>anschließend 1x alle 56 Tage bis 1x alle 112 Tage</td><td>5 – 2</td></tr></table>	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Zweckmäßige Vergleichstherapie					Faricimab 1. Jahr	1x alle 28 Tage für 3 Anwendungen	3	1	5 – 8	anschließend 1x alle 56 Tage bis 1x alle 112 Tage	5 – 2
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr															
Zweckmäßige Vergleichstherapie																			
Faricimab 1. Jahr	1x alle 28 Tage für 3 Anwendungen	3	1	5 – 8															
	anschließend 1x alle 56 Tage bis 1x alle 112 Tage	5 – 2																	

## **Literaturverzeichnis**

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Mai 2025.

## 5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. Augustin

Datum	20. August. 2025
Stellungnahme zu	Bevacizumab gamma (Lytenava™) im Anwendungsgebiet <i>„Erwachsene mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)“</i> Vorgangsnummer: 2025-05-01-D-1192 IQWiG-Bericht Nr. 2055, Projekt: A25-57, Version 1.0 vom 29.07.2025
Stellungnahme von	<i>Prof. Albert J. Augustin, Baden-Baden</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>A. Patientenaufklärung bei off label Verwendung</p> <p>Da die formalen Voraussetzungen für eine off label Anwendung von Avastin (lebensbedrohliche Erkrankung, keine Alternative) nicht gegeben sind, gestalten sich sowohl Aufklärung als auch Anwendung problematisch und sind nicht rechtsicher durchführbar.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<p>B. Anreizsysteme</p> <p>Gleichzeitig werden meine Kollegen und auch ich „gedrängt“ zur off label Anwendung von Avastin. Dies geschieht sowohl über positive Anreizsysteme als auch über direkte Hinweise auf die Notwendigkeit der Einhaltung von Quoten.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<p>C. Auseinzeln, Rezepturarzneimittel - Grundsätzliches</p> <p>Grundsätzlich ist seit langem die Auseinzeln aller derzeit verfügbaren anti-VEGF Medikamente nicht unüblich und gestaltet sich wegen der sehr guten Logistik der hierauf spezialisierten Apotheken extrem effizient und sicher. Offensichtlich ist jedoch die Portionierung des Onkologikums Avastin (zahlreiche Portionen pro Infusionsflasche) nicht mit der Auseinzeln von zugelassenen anti-VEGF Medikamenten vergleichbar (nur 2-4 Portionen). Dies hat wohl die EMA dazu veranlasst, explizit vor der Anwendung von Avastin in dem aktuellen EPAR zu warnen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: Prof. Dr. Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>D. Lytenava</p> <p>Lytenava wird zunächst nur in einer Durchstechflasche erhältlich sein. Somit bietet sich die Möglichkeit der Auseinzelung (Rezepturarzneimittel) wie bei den anderen zugelassenen anti-VEGF Präparaten. Somit dürfte die -nach meinem Verständnis- ohnehin nicht rechtssichere off label Aufklärung entfallen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>E. Lytenava versus Avastin</p> <p>Die Antikörper von Avastin und Lytenava sind identisch, Lytenava erfüllt jedoch deutlich höhere Standards in Bezug auf Reinheit der Substanz. Diese Standards unterscheiden sich (intravenöse versus intraokulare Gabe).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>F. Kosten</p> <p>Im Falle einer Auseinzelung bedeutet die Anwendung von Lytenava eine deutliche Kostenersparnis. Es bleibt zu wünschen, dass die Kostenträger wegen der nun endlich zur Verfügung stehenden zugelassenen Alternative zum Avastin die erhöhte Sicherheit des Medikamentes Lytenava in Betracht ziehen und auf die o.g. Maßnahmen (die auf eine möglichst hohe Avastin-Quote abzielten), die letztlich eine Einschränkung der ärztlichen Therapiefreiheit bedeuten, nunmehr verzichten werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.6 Stellungnahme von Prof. Dr. Ulbig

Datum	19.08.2025
Stellungnahme zu	Bevacizumab gamma, Lytenava, der Firma Outlook Therapeutics zur Behandlung der neovaskulären AMD (altersbedingten Makuladegenration) Vorgangsnummer: 2025-05-01-D-1192
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Michael Ulbig</i> <i>TUM Klinikum</i> <i>Ismaningerstr. 22</i> <i>81675 München</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Michael Ulbig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Den Vergleich von Lytenava mit Studien in denen ausgeeinzeltes Avastin (Bevacizumab) im Off-Label Verfahren eingesetzt wurde finde richtig und interessant, da stimme ich dem G-BA zu. In den Studien CATT und IVAN wurde die Effektivität von Bevacizumab grundsätzlich bestätigt [1-3]. Ich kann aber nachvollziehen, dass Outlook Therapeutics für die Zulassungsstudie als Benchmark das zugelassene Ranibizumab herangezogen hat. Ich hätte mich beim Studiendesign auch nicht getraut eine Off-Label Anwendung zum Vergleich heranzuziehen. Auch die Sicherheit von Bevacizumab ist gewährleistet. Eine Cochrane Metaanalyse (siehe unten) hat dies bestätigt. Bevacizumab im Off-Label Verfahren ist wohl das meistverwendete Anti-VEGF Medikament in der Augenheilkunde weltweit, was letztlich durch die preisgünstige Verfügbarkeit begründet ist. In der klinischen Anwendung wird Bevacizumab auch seit vielen Jahren im Treat and Extend (schrittweise Verlängerung der Behandlungsintervalle nach einem Upload mit 3 monatlichen Injektionen) eingesetzt. Auch Ranibizumab wird vom Hersteller im T&amp;E Verfahren empfohlen, obwohl keine derartige Studie des Herstellers Novartis vorliegt.</p> <p>In der Indikation nAMD zugelassene Medikamente (Lucentis, Aflibercept 2mg und 8mg, Faricimab) sind deutlich teurer und versprechen teilweise Behandlungsintervalle im T&amp;E bis zu 16 Wochen. Andererseits sind viele Anwender und Patienten auch mit Intervallen von 12 Wochen zufrieden, was auch mit Bevacizumab klinisch gut erreichbar ist.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Michael Ulbig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Letztlich ist Lytenava eine Möglichkeit die Medikamentenkosten bei einer Volkskrankheit (nAMD) deutlich zu reduzieren und den Anwendern die Möglichkeit zu geben, Bevacizumab jetzt auch als zugelassenes Medikament für die Augenheilkunde zu beziehen und den Wirkstoff Bevacizumab somit endlich aus der Off-Label Anwendung herauszubekommen. Bevacizumab ist nach Studienlage sicher und in der Wirkung mit Ranibizumab vergleichbar, was unabhängig von der Posologie ist. Auch für Lucentis gab es keine Zulassungstudie mit T&E. Trotzdem wurde dieses Therapieschema später vom Hersteller empfohlen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Michael Ulbig

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- 1. The CATT Research Group (2011): Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. New England Journal of Medicine; 364(20):1897-908.
- 2. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. (2012): Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology; 119(7):1388-98.
- 3. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. (2013): Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet; 382(9900):1258-67.

### **5.7    Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer**

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Bevacizumab gamma (neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration), Nr. 2055, A25-57, Version 1.0, Stand: 29.07.2025
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative Erkrankung der Retina im Bereich der Makula, bei der sich Stoffwechselprodukte („Drusen“) zwischen retinalem Pigmentepithel (RPE) und Bruch-Membran ablagern. Die gestörte Versorgung des RPE führt zu einer langsam progredienten Sehverschlechterung. Im Verlauf entwickelt sich bei etwa 10–15 % der Betroffenen eine neovaskuläre AMD (nAMD, auch als exsudative oder „feuchte“ AMD bezeichnet). Bei der nAMD kommt es häufig zu einer rasch fortschreitenden Sehverschlechterung aufgrund von vaskulären Leckagen der choroidalen Neovaskularisation (CNV) in Form von Retinaödemen und Einblutungen.</p> <p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Bevacizumab gamma ist seit dem 27.05.2024 zugelassen für Patientinnen und Patienten mit nAMD.</p> <p>Bei nAMD führen Hypoxie und Entzündungsprozesse in der Retina zur Ausschüttung von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Bevacizumab gamma ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G-(IgG)-Antikörper, der an VEGF-A bindet und dessen Interaktion mit VEGF-Rezeptoren verhindert. Hierdurch sollen Neovaskularisation und vaskuläre Leckagen vermindert werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.8	<p><b>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Der Zusatznutzen von Bevacizumab gamma wird bewertet bei Patientinnen und Patienten mit nAMD. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bevacizumab gamma</p> <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a,b</sup></th></tr><tr><td>erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration</td><td>Aflibercept oder Faricimab oder <b>Ranibizumab</b></td></tr></table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Die Wirkstoffe der bestimmten ZVT kommen sowohl für Patientinnen und Patienten in Frage, welche erstmals eine Behandlung ihrer neovaskulären (feuchten) AMD erhalten, als auch im Sinne eines Wechsels für mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelte Patientinnen und Patienten nach unzureichendem Ansprechen auf die bestehende anti-VEGF-Therapie.</p> <p>AMD: altersbedingte Makuladegeneration; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p> <p>Für den deutschen Versorgungskontext maßgeblich ist die Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA) (1). Laut dieser Stellungnahme ist die intravitreale Gabe von VEGF-Inhibitoren der etablierte Therapiestandard bei nAMD. Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab werden als vergleichbar wirksam bezüglich des Visus angesehen. Bei der Auswahl des Wirkstoffs ist laut DOG/RG/BVA das Sicherheitsprofil zu beachten, insbesondere das unter Brolucizumab erhöhte Risiko für intraokulare</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a,b</sup>	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration	Aflibercept oder Faricimab oder <b>Ranibizumab</b>	<p>Auf Basis der aggregierten Evidenz ist festzustellen, dass entsprechend den Leitlinienempfehlungen die Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation aus der Behandlung mit einem vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitor besteht. Innerhalb der Gruppe der VEGF-Inhibitoren konnte für keinen der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe (Aflibercept, Brolucizumab, Faricimab und Ranibizumab) eine klare Überlegenheit gezeigt werden. Dies gilt sowohl für die Initialtherapie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten als auch bei einem Wechsel nach unzureichendem Ansprechen auf einen VEGF-Inhibitor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Wirkstoffe Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für keinen der genannten Wirkstoffe belegt. Zu Brolucizumab liegt ein Rote-Hand-Brief von November 2021 über ein erhöhtes Risiko intraokularer Entzündungen vor. Vor diesem Hintergrund wird der Stellenwert von Brolucizumab in der Versorgung gegenüber den übrigen VEGF-Inhibitoren als nachrangig erachtet.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden, aggregierten Evidenz bestimmt der G-BA daher Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Bevacizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) AMD. Die Wirkstoffe der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a,b</sup>					
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration	Aflibercept oder Faricimab oder <b>Ranibizumab</b>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entzündungen. In der HTA-Bewertung von NICE (2) wird Brolucizumab aufgrund seines Nebenwirkungsprofils nicht als Erstlinientherapie der nAMD eingeordnet. Dies entspricht der durch den G-BA festgelegten ZVT.</p> <p>VEGF-Inhibitoren sollen laut DOG/RG/BVA initial dreimal in vierwöchentlichen Abständen appliziert werden. Nach Einschätzung der DOG/RG/BVA werden im Versorgungsalltag anschließend keine festen Behandlungsintervalle angewendet, da diese mit dem Risiko einer Übertherapie verbunden sind, die den Patienten unnötig belastet und die Häufigkeit von Komplikationen erhöht (insbesondere die Endophthalmitisgefahr). Im Rahmen einer individualisierten Behandlungsstrategie wird entweder nur bei Aktivitätszeichen behandelt (pro re nata) oder die Behandlungsintervalle werden in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität modifiziert (treat and extend). Zeichen der Krankheitsaktivität sind unter anderem ein Neuauftreten oder eine Zunahme von subretinaler Flüssigkeit, gegebenenfalls in Kombination mit einer weiteren Minderung des bestkorrigierten Visus (siehe Stellungnahme DOG/RG/BVA S. 14 f.). Die durch die DOG/RG/BVA empfohlene, individualisierte Therapie entspricht der Zulassung von Ranibizumab, Aflibercept und Faricimab (3–5).</p>	<p>kommen sowohl für Patientinnen und Patienten in Frage, welche erstmals eine Behandlung ihrer neovaskulären (feuchten) AMD erhalten, als auch im Sinne eines Wechsels für mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelte Patientinnen und Patienten nach unzureichendem Ansprechen auf die bestehende anti-VEGF-Therapie.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.9–I.10</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 44–70, S.188–213</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht als hauptsächliche Evidenzquelle die Studie <b>NORSE TWO</b> heran, in die Erwachsene <math>\geq 50</math> Jahre mit aktiver subfovealer CNV sekundär zu einer AMD eingeschlossen wurden. Aufgrund strenger Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich okulärer Vorerkrankungen und Vortherapien ist der untersuchte Patientenkreis kleiner als die laut Fachinformation behandelbare Patientengruppe (Ein- und Ausschlusskriterien siehe Dossier pU Modul 4A,</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Er stellt die Zulassungsstudien (NORSE TWO und NORSE ONE) im Dossier dar. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studien zum Vergleich von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>S. 189 f.). Die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) verglich über zwölf Monate 1,25 mg Bevacizumab gamma (n = 113) mit 0,5 mg Ranibizumab (n = 115). Die intravitrealen Injektionen erfolgten im Bevacizumab-gamma-Arm während der gesamten Studiendauer monatlich. Im Ranibizumab-Arm erhielten die Studienteilnehmer lediglich in den ersten drei Monaten eine monatliche Injektion, gefolgt von zwei weiteren intravitrealen Injektionen an Tag 150 und Tag 240. Um die Verblindung der Teilnehmer aufrecht zu erhalten, erfolgte an den Tagen, an denen keine Ranibizumab-Gabe geplant war, eine Scheininjektion. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach elf Monaten eine Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> Buchstaben im Best-corrected-visual-acuity-(BCVA)-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten.</p> <p>Die Studie <b>NORSE ONE</b> wird durch den pU nur ergänzend dargestellt, da sie bezüglich der Anzahl eingeschlossener Patienten (n = 61) nicht robust genug sei, um Unterschiede zwischen Intervention und Vergleichstherapie zu erkennen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) folgt dieser Argumentation des pU nicht: Da die Studie NORSE ONE als Phase-III-Studie geplant war, sei sie trotz ihrer geringen Fallzahl in die Bewertung von Bevacizumab gamma einzubeziehen (siehe (6), S. 107).</p> <p>Das Studiendesign von NORSE ONE und NORSE TWO stimmt weitgehend überein. Die Studien unterscheiden sich jedoch hinsichtlich des Einschlusses der mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelten Patienten: An der Studie NORSE ONE konnten Patienten sechs Wochen nach der letzten Injektion eines VEGF-Inhibitors teilnehmen, während in der Studie NORSE TWO eine früh erfolgte Protokolländerung dazu führte, dass Patienten nach vorheriger Anwendung von VEGF-Inhibitoren von der Teilnahme ausgeschlossen waren. Die Studienpopulation von NORSE TWO war deshalb in Hinblick auf VEGF-Inhibitoren überwiegend (96 %) </p>	<p>Gemäß Fachinformationen von Bevacizumab und Ranibizumab soll eine individuelle Therapieanpassung der Behandlungsintervalle während der Therapie erfolgen. Für Bevacizumab soll die Therapie mit einer Injektion pro Monat begonnen und fortgeführt werden, bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Initial können dafür drei oder mehr Injektionen notwendig sein. Anschließend können die Behandlungsintervalle auf Grundlage der Krankheitsaktivität individualisiert werden, wobei die Fachinformation keine spezifischen Vorgaben zur Länge der Behandlungsintervalle im Rahmen der Individualisierung enthält. Bei Ranibizumab soll mit einer Injektion pro Monat begonnen werden bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Initial können dafür drei oder mehr Injektionen notwendig sein. Schließlich können Patientinnen und Patienten entsprechend einem „Treat &amp; Extend“-Schema behandelt werden, wobei das Behandlungsintervall um bis zu zwei Wochen auf einmal verlängert werden kann. In den Studien NORSE TWO und NORSE ONE wurden Bevacizumab und Ranibizumab hingegen nach einem feststehenden Dosierungsschema verabreicht. Bevacizumab wurde über die gesamte Studiendauer monatlich appliziert, Ranibizumab wurde nach Initiierung mit 3-monatlichen Injektionen nur noch an Tag 150 und an Tag 240 appliziert. Die von den Fachinformationen vorgesehenen individuellen Anpassungen des Behandlungsintervalls wurden somit sowohl in den Vergleichsarmen als auch in den Interventionsarmen der Studien nicht ermöglicht. Es bleibt unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten das jeweilige Dosierungsschema angezeigt war.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandlungsnaiv, während in der Studie NORSE ONE die Mehrheit der Patienten eine Vorbehandlung mit VEGF-Inhibitoren erhalten hatte (66 %). Nach Einschätzung des pU ist eine Metaanalyse der beiden Studien nicht möglich. Die zugelassene Indikation von Bevacizumab gamma umfasst allerdings sowohl Patienten mit als auch ohne Vorbehandlung mit VEGF-Inhibitoren. Aus Sicht der AkdÄ wäre deshalb eine metaanalytische Untersuchung der beiden Studien durchaus informativ.</p> <p>Der pU berücksichtigt für die Nutzenbewertung keine <b>RCT mit einer intravitrealen Applikation von Avastin</b>, das bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen zugelassen ist als intravenöse Darreichungsform von Bevacizumab. Obgleich für Avastin keine Zulassung zur Therapie der AMD vorliegt, wurde es langjährig in dieser Indikation off-label eingesetzt. Durch Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools identifizierte das IQWiG fünf RCT, die Avastin bei Patienten mit AMD untersuchten (GEFAL, LUCAS, MANTA, CATT und IVAN) und nach Einschätzung des IQWiG potenziell relevant sind für die vorliegende Nutzenbewertung. Der grundsätzliche Ausschluss dieser RCT durch den pU ist auch deshalb unklar, weil die EMA im Zulassungsverfahren RCT heranzog, die die intravitreale Injektion von Avastin und Ranibizumab verglichen (CATT, IVAN, BRAMD).</p> <p>Zusammenfassend schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, dass das vorgelegte Dossier des pU potenziell unvollständig ist.</p>	<p>In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der in den Fachinformationen von Bevacizumab und Ranibizumab vorgesehenen individuellen Anpassung der Behandlungsintervalle nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Zusätzlich identifiziert das IQWiG fünf Studien zum Vergleich von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab, welche mit dem Fertigarzneimittel Avastin in zulassungsüberschreitender Anwendung durchgeführt wurden. Diese Studien werden durch das IQWiG für das vorliegende Verfahren als potenziell relevant eingeschätzt. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Ergebnisse dieser Studien jedoch weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aufbereitet. Als Begründung nennt der pharmazeutische Unternehmer u.a. die Nicht-Verfügbarkeit der patientenindividuellen Daten dieser Studien. Die Eignung der fünf identifizierten Studien kann nicht abschließend geprüft werden. Die vorliegenden Informationen geben aber keinen Grund zur Annahme, dass die Ergebnisse eine Änderung der Bewertung begründen.</p>
IQWiG Dossier- bewertung S. I.10–I.12	<p><b><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></b></p> <p>Das IQWiG und der pU stimmen überein, dass die Studien NORSE ONE und NORSE TWO aufgrund der Dosierungsintervalle von Bevacizumab gamma und Ranibizumab ungeeignet für die Nutzenbewertung sind. Das Studienprotokoll sah weder bei Bevacizumab gamma noch bei</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs NORSE ONE und NORSE TWO vor, in denen jeweils Bevacizumab mit Ranibizumab verglichen wurde.</p> <p>Gemäß Fachinformationen von Bevacizumab und Ranibizumab soll eine individuelle Therapieanpassung der Behandlungsintervalle</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 65–69	<p>Ranibizumab eine Anpassung der Dosierungsintervalle in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität vor. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsstandard ist dadurch deutlich eingeschränkt. Außerdem führen Unterschiede in den Dosierungsschemata zu einer Verzerrung zugunsten von Bevacizumab gamma: Nach dem dritten Studienmonat erfolgte die Gabe von Ranibizumab nur noch im Abstand von 90 Tagen, während Bevacizumab gamma weiterhin monatlich appliziert wurde. Die Studienmedikation wurde im Ranibizumab-Arm deutlich häufiger abgebrochen als im Bevacizumab-gamma-Arm (10 % vs. 1 %). Abbruchgrund war überwiegend eine Verschlechterung des Visus unter der Studienmedikation („fehlende Wirksamkeit“, „Erhalt einer Rettungstherapie“, „Verschlechterung des BVCA-Scores <math>\geq 15</math> Punkte“, siehe Flow-Chart Dossier pU Modul 4 A, S. 200). Es ist deshalb davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patienten im Ranibizumab-Arm durch das vorgegebene Dosierungsschema unterversorgt war.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass die vorgelegten Studien für die Nutzenbewertung ungeeignet sind.</p>	während der Therapie erfolgen. In den Studien NORSE TWO und NORSE ONE wurden Bevacizumab und Ranibizumab hingegen nach einem feststehenden Dosierungsschema verabreicht. Diese Studien werden daher aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der in den Fachinformationen vorgesehenen individuellen Anpassung der Behandlungsintervalle in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.
Dossier pU Modul 4A S. 70–104  Dossier pU Modul 4A Anhang 4G S. 1574	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie NORSE TWO (Verbesserung um <math>\geq 15</math> Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline) wurde im Bevacizumab-gamma-Arm von signifikant mehr Patienten erreicht als im Ranibizumab-Arm (42 % vs. 23 %; relatives Risiko 1,81; 95 % Konfidenzintervall 1,15–3,03; <math>p = 0,0052</math>). Wie oben erläutert, wurden Bevacizumab gamma und Ranibizumab nach dem dritten Studienmonat in deutlich unterschiedlichen Intervallen appliziert (siehe: Eignung der Studien zur Nutzenbewertung). Es ist unklar, ob der Behandlungsunterschied auch bei gleichen Dosierungsintervallen bestünde. Die Wahl</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Erhebungszeitpunktes verstärkt die Ungleichheit zwischen den beiden Studienarmen zusätzlich: Die Wirksamkeitsendpunkte wurden zu Monat 11 erfasst, als die letzte Bevacizumab-gamma-Injektion 30 Tage, die letzte Ranibizumab-Injektion dagegen 90 Tage zurücklag. Der Einfluss dieses Erhebungszeitraums auf die Studienergebnisse wird von der EMA als hoch beurteilt (siehe (6), S. 110).</p> <p>In die Studie NORSE ONE wurden im Unterschied zu NORSE TWO auch mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelte Patienten eingeschlossen. In dieser breiteren Patientenpopulation zeigte sich eine Tendenz zu einer schlechteren Wirksamkeit von Bevacizumab gamma: Unter Ranibizumab erreichten numerisch mehr Patienten eine Verbesserung um <math>\geq 15</math> Buchstaben im BCVA-Score als unter Bevacizumab gamma (21 % vs. 8 %). Aus Sicht der EMA ist das Fehlen einer positiven Tendenz in der Studie NORSE ONE eine „Quelle der Unsicherheit“ ((6), S. 107) bezüglich der Wirksamkeit von Bevacizumab gamma.</p> <p>In der Studie NORSE TWO unterschied sich die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (UE) und der schwerwiegenden UE zwischen den Studienarmen nicht. Nach Einschätzung der AkdÄ spielt die erhöhte Liberation von Bevacizumab gamma aus dem Auge und damit eine potenziell größere systemische Wirkung gegenüber den molekular größeren neueren Wirkstoffen nur eine untergeordnete Rolle. Im Studienverlauf traten bei 16 % der Patienten im Bevacizumab-gamma-Arm und bei 5 % der Patienten im Ranibizumab-Arm ein UE im Zusammenhang mit der Behandlung auf. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsintervalle ist unklar, inwiefern dieser Behandlungsunterschied durch Spezifika der Arzneimittel bedingt ist.</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.13–I.14</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 116–122</p>	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die AkdÄ teilt die Einschätzung des pU und des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Bevacizumab gamma nicht belegt ist. Wie oben erläutert, legt der pU keine geeigneten Studien zur Nutzenbewertung vor. Das Dossier ist dabei potenziell inhaltlich unvollständig aufgrund des Ausschlusses der Avastin-Studien. Im Zulassungsverfahren von Bevacizumab gamma wurden drei Avastin-Studien berücksichtigt. Laut EMA kann auch unter Einbezug dieser Studien keine Aussage zur Wirksamkeit von Bevacizumab gamma im Vergleich zu anderen VEGF-Inhibitoren getroffen werden, wenn die Anwendung zulassungskonform erfolgt („Of note, no claim regarding non-inferiority or comparability of Lytenava in efficacy to other anti-VEGFs (if administered according to label) is considered acceptable based on available data.” (6), S. 111).</p>	<p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration daher nicht belegt.</p>
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Bevacizumab gamma bei Erwachsenen mit nAMD nicht belegt ist.</p>	



## Literatur

1. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschland (BVA). Stellungnahme: Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stand: 15.10.; 2022.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab gamma for treating wet age- related macular degeneration [ID6320] - Committee Papers: Technology appraisal guidance. Juli; 2024. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1022>.
3. Bayer AG. Fachinformation "Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche"; Dezember 2024.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation "Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung"; Januar 2023.
5. Roche Registration GmbH. Fachinformation "Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung bzw. 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze"; Mai 2025.
6. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Lytenava® (Bevacizumab). London, 21. März; 2024. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytenava-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytenava-epar-public-assessment-report_en.pdf).

## **D. Anlagen**

### **1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# **Mündliche Anhörung**



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Bevacizumab**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. September 2025

von 14:40 Uhr bis 16:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Outlook Therapeutics Limited**:

Frau Dr. Vollmer

Frau Dr. Jansen

Frau Subert

Herr Dr. Häser

Angemeldeter Teilnehmender des **Augenzentrums Prof. Koch GmbH**:

Herr Prof. Dr. Koch

Angemeldeter Teilnehmender als **Einzelsachverständiger**:

Herr Prof. Dr. Augustin (nicht teilgenommen)

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums München**:

Herr Prof. Dr. Ulbig

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**:

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Chankiewicz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Laufenböck-Wendl

Frau Nill (nicht teilgenommen)

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Weber

Herr Dr. Schwaderer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:40 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bitte um Entschuldigung, wir sind neun Minuten nach der Zeit, aber es ist heute die achte Anhörung, insofern sind wir gut im Plan. Wir beschäftigen uns jetzt mit Bevacizumab im Anwendungsgebiet neovaskuläre feuchte altersbedingte Makuladegeneration.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Outlook Therapeutics Limited und die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juli dieses Jahres. Dazu haben wir Stellungnahmen bekommen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Outlook Therapeutics Limited, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herrn Professor Dr. Ulbig vom Klinikums der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr. Koch, Leiter Augenzentrum Professor Koch GmbH, und als Einzelsachverständigen von Herrn Professor Augustin. Weitere pharmazeutische Unternehmer haben ebenfalls eine Stellungnahme abgegeben, namentlich Roche Pharma AG und MSD SHARP & DOHME GMBH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Outlook Therapeutics Limited müssten anwesend sein Frau Dr. Vollmer, Frau Dr. Jansen, Frau Subert und Herr Dr. Häser, für das Augenzentrum Professor Koch GmbH Herr Professor Dr. Koch, als Einzelsachverständiger Herr Professor Dr. Augustin – Fragezeichen –, für das Universitätsklinikum München Herr Professor Dr. Ulbig, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Chankiewicz, für MSD Sharp & Dohme Frau Laufenböck-Wendl und Frau Nill

(Frau Laufenböck-Wendl, MSD: Die ist leider nicht da.)

–, für Roche Pharma Frau Dr. Weber und Herr Dr. Schwaderer sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

**Frau Subert (Outlook Therapeutics):** Das werde ich übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Subert (Outlook Therapeutics):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, Stellung nehmen zu dürfen. Ich möchte zunächst unser Team vorstellen: Wir sind heute zu viert. Bei mir sind Frau Dr. Vollmer aus der Medizin, Frau Dr. Jansen kommt von Ecker & Ecker, um methodologische Fragen zu beantworten, und Herr Dr. Häser, der uns beratende Rechtsanwalt von Kaltwasser-Rechtsanwälte in München als Unterstützung bei rechtlichen Fragen wie beispielsweise zum Off-Label. Mein Name ist Janine Subert, ich verantworte den Bereich Market Access in der DACH-Region für Outlook Therapeutics. Im Verlauf der Anhörung agiere ich als Ihre primäre Ansprechpartnerin und werde Ihre Fragen gegebenenfalls an die jeweiligen Experten aus meinem Team weitergeben.

Wir freuen uns, heute über das Arzneimittel Lytenava zu sprechen. Lytenava wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären, feuchten, altersbedingten Makuladegeneration. Die nAMD ist eine chronische fortschreitende Erkrankung des Auges. Sie entsteht durch das Wachstum instabiler Blutgefäße in der Makula, also genau dort, wo unser zentrales, scharfes Sehen stattfindet. Wird die Makula geschädigt, drohen gravierende Sehverluste, die unbehandelt bis zur Erblindung führen. Angetrieben wird dieser Prozess besonders durch ein erhöhtes Vorliegen von VEGF, den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren, die bei der nAMD verstärkt exprimiert werden.

In Deutschland und international ist die Therapie mit intravitrealen Injektionen von VEGF-Inhibitoren der Goldstandard. Diese Therapien sind zweifelsfrei wirksam. Mit Lytenava steht nun eine neue Option zur Verfügung. Lytenava ist eine speziell für den ophthalmologischen, das heißt intravitrealen, Einsatz formulierte und für diese Indikation ausdrücklich zugelassene Variante des bekannten monoklonalen Antikörpers Bevacizumab. Um diese Unterschiede anzuzeigen, trägt der Wirkstoff in Lytenava die Bezeichnung Bevacizumab gamma. Die Wirkung beruht darauf, VEGF-A zu binden und zu neutralisieren und damit die krankhafte Gefäßneubildung zu hemmen, die das Fortschreiten der Erkrankung antreibt.

Zwei Sätze zu den eingereichten Nutzenbelegen: Die Studie NORSE TWO liefert eine valide Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lytenava. Es handelt sich um eine hochwertige randomisierte und doppelblinde Phase-III-Studie mit 228 Patienten, durchgeführt an 39 Zentren. NORSE TWO mag aufgrund der zulassungsabweichenden Dosierung, hier feststehend gegenüber individualisiert, nicht geeignet sein, um einen Zusatznutzen im Sinne der Arzneimittelnutzenverordnung zu belegen. Das reklamieren wir deshalb auch nicht.

Aber, wenn wir die Ergebnisse dieser Studie im Ganzen betrachten, insbesondere die Daten zur Sehschärfe, dann zeigt sich ein wirklich überzeugendes Bild. Wir sehen eine gute Wirksamkeit und das bei sehr guter Verträglichkeit. Zum Hinweis des IQWiG auf eine potenzielle inhaltliche Unvollständigkeit haben wir uns ausführlich in unserer schriftlichen Stellungnahme geäußert. Deshalb hier nur ganz kurz: Die Studienrohdaten lagen und liegen uns nicht vor, weshalb eine den Modulvorlagen adäquate Aufbereitung der Daten leider nicht möglich war. Ich habe dazu nochmals mit den US-Kollegen im Headquarter Rücksprache gehalten. Auch im Rahmen der Zulassung lagen diese Daten für keine der Avastin-Studien vor.

Wir sind im Rahmen der Stellungnahme hergegangen und haben uns die vom IQWiG identifizierten Publikationen genauer angesehen. Bei einer Bewertung der publizierten Daten ergebe sich auch keine abweichende Bewertung des Zusatznutzens, da die Ergebnisse vergleichbar waren. Daher vertreten wir weiterhin die Auffassung, Lytenava ist nicht Avastin. Unser Arzneimittel enthält den Wirkstoff Bevacizumab gamma, ja, aber wir wehren uns mit Grund gegen eine Einordnung von Lytenava als Kopie von Avastin. Studien von Avastin als solche für die Nutzenbewertung von Lytenava einzureichen, wäre somit zu Recht als widersprüchliches Verhalten gewertet worden.

Dies bringt mich zum Elefanten im Raum. Warum haben wir als Outlook Therapeutics den Wirkstoff Bevacizumab neu formuliert? Einfach gesagt, weil die jetzige Versorgungsrealität erhebliche Unsicherheiten für Ärzte und insbesondere für Patienten mit sich bringt, denn Avastin wird Off-Label eingesetzt.

Ärzte, die bisher Bevacizumab für die nAMD einsetzen, tun dies trotz Warnhinweisen der EMA in der Fachinformation. Die Haftungsrisiken sind erheblich, zumal die Anforderungen an die Aufklärung hoch sind; denn den Patienten ist zu erklären, warum ein für die intravitreale Injektion und auch für die Erkrankung nicht durch die Zulassung geprüftes Arzneimittel ins Auge gespritzt werden soll und das bei Verfügbarkeit zumindest gleichwertiger und zugelassener Alternativen.

Schließlich und am wichtigsten: Wir wollen mit der spezifischen ophthalmologischen Formulierung ein patientensicheres Bevacizumab anbieten. Lytenava nutzt den Wirkstoff Bevacizumab gamma. Es gibt keinen im Wesentlichen gleichen biosimilaren Wirkstoff, wie in der Anlage VII a korrekt vom G-BA ausgewiesen. Lytenava setzt in puncto Reinheit, Partikelgröße, abgestimmte Verdünnung und Stabilität deutlich höhere und vor allem von der EMA für die Indikation geprüfte Standards. Hierauf werden wir sicherlich noch vertieft eingehen. Diese Unterschiede machen deutlich, Lytenava ist die eigens entwickelte, gründlich geprüfte, rechtssichere ophthalmologische Neuformulierung des Wirkstoffs Bevacizumab, der auch ohne Zusatznutzen gegenüber den zVT in Bezug auf Sicherheit, Handhabung und Evidenz

die Versorgung für Patientinnen und Patienten mit nAMD verbessert. – Damit freuen wir uns auf Ihre Fragen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Subert, für diese Einführung. – Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker und adressiert im Prinzip das, was Sie am Schluss angesprochen haben, Frau Subert. Wie sehen Sie vor dem Hintergrund der Vielzahl der zugelassenen Therapieoptionen den Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet? Und ganz wichtig: Wie ist der Stellenwert von Bevacizumab im deutschen Versorgungskontext einzuordnen? Dazu die Frage, sowohl bezogen auf die Situation vor der Zulassung des neuen Arzneimittels Lytenava, über das wir jetzt sprechen, im Off-Label-Gebrauch als auch danach: Hat das vorher auch schon einen relativ großen Stellenwert gehabt oder nicht? Wie würden Sie das einschätzen? Wer kann sich dazu äußern? Wer möchte sich dazu äußern? Wir haben Herrn Professor Dr. Koch, Herrn Professor Augustin, Herrn Professor Ulbig und auch die Vertreter der AkdÄ. Herr Professor Dr. Koch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Koch (Augenzentrum Prof. Koch GmbH):** Wir haben nun seit Anbeginn der Tage, das ist weit über ein Jahrzehnt, damit zu tun, dass wir mit Bevacizumab begonnen haben und in den Konflikt geraten sind, dass Bevacizumab nur für Tumorbehandlung geprüft, untersucht, kreiert und zugelassen worden ist. Alle Präparate, die danach kamen, waren für den Einsatz im Auge zugelassen. Wir haben gelernt, auf die Zähne zu beißen und uns in eine gewisse Gefahr zu begeben. Wir haben vor allen Dingen gelernt, dass es eigentlich nicht eines der Medikamente gibt, das den anderen grundsätzlich überlegen ist, sondern dass im einzelnen Fall patientenindividuell Bevacizumab genauso wie die anderen Medikamente seine Stärken entwickeln kann, und zwar nicht nur im direkten Erfolg, sondern auch in der Dauer seiner Einwirkung.

Beispielsweise das Nachlassen der Wirksamkeit eines Medikamentes, die Tachyphylaxie, hat uns häufig dazu geführt, von einem Medikament zu einem anderen zu switchen, vielleicht aber auch, dass das Erkrankungsbild bei dem einen Patienten durch Bevacizumab tatsächlich besser in den Griff zu bekommen war als durch ein anderes Medikament. Diese klare, patientenbezogene Einsatzmöglichkeit hat immer ein wenig darunter gelitten, dass wir ein Präparat hatten, das für die Ophthalmologie nicht zugelassen war und die anderen waren es.

Summa summarum: Bevacizumab hat einen sehr hohen Stellenwert gehabt, nicht nur, weil dieses nicht zugelassene Medikament im Preiskampf anders angeboten wurde als andere Medikamente, sondern wir dürfen nicht vergessen, dass es von seiner Molekülstruktur her zunächst primär gegeben eine relativ lange Wirksamkeit hat. Ich nenne ein Beispiel: Das gilt wieder nicht für alle Patienten. Aber anstatt, dass man alle vier Wochen mit der sogenannten Loading Dose beginnt, habe ich das in unserer Gruppe so durchgeführt, dass es alle sechs Wochen gegeben werden konnte. Damit möchte ich zum Ausdruck bringen, dass alle diese Medikamente ihre Wirksamkeit haben, dass eventuell die Dauer eine Rolle spielen sollte und auch in Zukunft bei diesen Überlegungen spielen wird, und dass es nicht das eine oder das andere gibt, das grundsätzlich überlegen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Dr. Koch. – Herr Mühlbauer von der AkdÄ, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich will den anderen Klinikern nicht vorgreifen, aber ich denke, man muss anmerken, dass jetzt schon mehrfach der Begriff gefallen ist, dass all diese VEGF-Antikörperstrategien in ihrer Wirkstärke und in ihrer Sicherheit mehr oder weniger identisch wirken. Ja, es gibt, glaube ich – ich möchte den Klinikern nicht vorgreifen –, patientenindividuelle Unterschiede. Wir haben es durchaus erlebt, dass das Ranibizumab bei einem Patienten nicht so gut angesprochen hat und das Bevacizumab deutlich einen besseren Effekt zeigte, aber auch umgekehrt.

Ich finde, von der Datenlage her – ich bin der Wissenschaftler, der die Datenlage ansieht, und ich habe mich selber wissenschaftlich intensiv mit dieser Thematik Ranibizumab am Anfang

gegen Bevacizumab befasst – ist der Effekt doch more or less, würde der Amerikaner lässig sagen, einigermaßen gleichwertig. Einen Zusatznutzen würde ich für keines dieser Präparate und auch nicht für das Bevacizumab in der Augenzulassung sehen.

Ich möchte daran erinnern, und das ist vielleicht ein Widerspruch zu der Einlassung von Herrn Prof. Dr. Koch, es gab aus der ophthalmologischen Welt im Jahr 2023 eine intensive Erhebung, wer im Rahmen der IVOM was einsetzt, welche Zentren. Ich glaube, es waren 780 Zentren, die teilgenommen haben. Das betraf mehrere Hunderttausend IVOM, und 41 Prozent davon war tatsächlich das ausgeeinzelte Bevacizumab, wie wir es bekanntlich seit vielen Jahren kennen.

Dem Vorgehen die Sicherheit abzusprechen und eine Patientengefährdung zuzumessen, das fände ich doch schon sehr starken Tobak. Ich glaube, es ist absoluter Standard geworden. Mehrere Bundesländer haben das in einer gewissen Art sanktioniert. Es gibt hochspezialisierte Zentren, die das betreiben. Ich glaube aber, das ist heute nicht unser Thema, Herr Hecken. Dementsprechend möchte ich das an dieser Stelle abkürzen und sagen: Eine Zulassung von Bevacizumab fürs Auge hätten wir uns vor ungefähr 10 oder 15 Jahren gewünscht, natürlich in einem Pricing, wie wir das jetzt für das Ausgeeinzelte sehen, das ist dann eine etwas andere Thematik. Aber ich würde sagen, eine Überlegenheit auf der Wirkebene oder der Sicherheitsebene kann man für keine der derzeit verfügbaren medikamentösen IVOM-Vorgehensweisen beanspruchen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Professor Koch, Sie haben die Hand noch oben. Ist die neu oder ist das die alte Hand?

**Herr Prof. Dr. Koch (Augenzentrum Prof. Koch GmbH):** Das war die alte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Ulbig, möchten Sie noch etwas ergänzen? Ich weiß nicht, ob Herr Augustin mittlerweile dazu gestoßen ist.

**Herr Prof. Dr. Ulbig (Universitätsklinikum München):** Ich kann den beiden Vorrednern grundsätzlich zustimmen. Wenn man beispielsweise im klinischen Alltag Ranibizumab und Bevacizumab vergleicht, dann – Ich sage immer, wenn es eine Blindverkostung beim Rotwein wäre, könnte ich nicht sagen, welcher Patient welches von beiden bekommen hat. Von der Sicherheit her ist es so, dass Bevacizumab seit 20 Jahren wahrscheinlich weltweit das meist eingesetzte Medikament auf diesem Sektor ist. Das hat schlichtweg Kostengründe. Zum einen gibt es Länder mit Versicherungssystemen, die sich keine teureren Medikamente leisten können, und die Kostenunterschiede sind groß. Zum anderen gibt es auch bei uns den Kostendruck. Es gibt diese BDOC-Verträge oder anderes, oder es ist von Bundesland zu Bundesland in Deutschland verschieden, dass die Kollegen eine Pauschalsumme für die ganze Anwendung, für ihre ärztliche Leistung, inkludierend das Medikament bekommen. Dann verwenden die natürlich gerne das ausgeeinzelte Bevacizumab, weil für sie finanziell am meisten hängen bleibt. Ich drücke das einmal ganz offen aus. An den Unikliniken sind die Verträge anders. Da mag das wieder anders sein. Bei uns wird primär etwas Zugelassenes – Aflibercept, Ranibizumab oder Faricimab – verwendet.

Zur Sicherheit gibt es eine Cochrane-Analyse, die alles an Material zusammengefasst hat, was es weltweit gibt. Darin schneidet Bevacizumab exzellent ab. Man muss fast schon im Gegensatz sehen, es gibt das zugelassene Medikament Brolucizumab, das in der Phase-III-Studie keine Safety Issues gezeigt hat. Als wir es dann zur Verfügung hatten, gab es fürchterliche Vaskulitiden, sodass sich das am Markt nicht durchgesetzt hat. Oder ich habe von den amerikanischen Kollegen, die es früher eingesetzt haben, so eine Art amerikanischen Rote-Hand-Brief bekommen. Die haben schon gewarnt, bevor es bei uns überhaupt verfügbar war.

Ich finde, sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit sind gegeben und erstrecken sich auf die verschiedenen Posologien. Wir wenden das heutzutage bis auf ein paar Ausnahmen alle, glaube ich, im Treat and Extend an. Die Kollegen, die das draußen so machen, verwenden auch

Bevacizumab im Treat and Extend. Es gibt, glaube ich, nur wenige, die noch monatlich injizieren, was mir unverständlich ist, oder die im pro re nata System agieren.

Am anderen Ende der Skala gibt es jetzt Faricimab oder das Aflibercept in dieser 114.3- bzw. 8-Milligramm-Dosierung, die vielleicht, wenn man auf die langen Intervalle im Treat and Extend abzielt, irgendwo am Ende zwei Wochen länger wirken, wobei die meisten Kollegen und auch Patienten, glaube ich, wenn es zwölf Wochen wirkt, eigentlich schon sehr zufrieden sind. Auch von daher ist Bevacizumab nicht wirklich unterlegen. Das kann man, denke ich, so sagen.

Das Problem bei der Geschichte ist, dass es sich in dieser, ich will nicht sagen „Schmuddelecke“, aber im Off-Label abspielt. Da ist vielleicht diese Alternative eine Möglichkeit, das aus dieser Ecke herauszubringen, zumal Off-Label heutzutage ja vielleicht sogar heißen kann, bei dem Original Avastin ist das Patent abgelaufen und es gibt Biosimilars, sodass da möglicherweise Off-Label-Behandlungen mit dem Biosimilar unterwegs sind. Da wird es dann immer, wie soll ich sagen, skurriler vielleicht. Das wäre mein Kommentar zu dem Thema.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ulbig. – Ich habe jetzt Herrn Dr. Chankiewicz von der AkdÄ. Herr Professor Dr. Koch hat sich auch noch einmal gemeldet. Herr Chankiewicz, bitte.

**Herr Dr. Chankiewicz (AkdÄ):** Ich habe noch als Punkt das Intervall. Es war in den NORSE-Studien monatlich gegeben. Das ist, glaube ich, ein erheblicher Effekt gegenüber den modernen Präparaten, die heutzutage mit einer erheblichen Ausweitung des Intervalls gespritzt werden. Darüber kommt wieder mehr Sicherheit hin. Es ist ein chirurgischer Eingriff, der mit Komplikationsmöglichkeiten belastet ist, die gering sind, keine Frage, aber rein statistisch höher, wenn man es öfter spritzt. Das sollte auf jeden Fall eine Berücksichtigung finden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Chankiewicz.

**Herr Prof. Dr. Ulbig (Universitätsklinikum München):** Darf ich darauf antworten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ulbig (Universitätsklinikum München):** Sie haben völlig recht. Monatliches Spritzen hat ein höheres Risiko für eine Endophthalmitis oder irgendwelche Verfahrensfehler. Da haben Sie völlig recht. Das sehe ich genauso. Aber das macht niemand, auch nicht mit dem ausgezeigten Bevacizumab. Die werden heutzutage alle in der entsprechenden Posologie, also dreimal monatlich, dann verlängert man jeweils um zwei Wochen, manche verlängern um vier Wochen, auf längere Intervalle getrimmt. Ob ich am Ende die 16. Woche erreiche oder nur in der zehnten oder 12. hängen bleibe, das hängt dann daran, wie gut der Patient anspricht. Es sind nicht alle gleich. Manche brauchen mehr, manche weniger Spritzen. Wie gesagt, möglicherweise hält Faricimab und Eylea 8 Milligramm ein wenig länger. Aber die Unterschiede sind gering.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ulbig. – Jetzt habe ich Herrn Professor Dr. Koch und Herrn Professor Mühlbauer. Herr Koch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Koch (Augenzentrum Prof. Koch GmbH):** In Ihre Diskussion hat sich schon zweimal ein Begriff von Professor Ulbig eingeschlichen. Er hat es beim nicht zugelassenen Avastin die „Schmuddelecke“ genannt. Es hat sich die Wirkdauer hier gerade als Thema manifestiert. Ich meine, die „Schmuddelecke“ ist etwas mehr als die „Schmuddelecke“. Wenn Sie daran denken, dass die EMA gesagt hat, dass das Avastin, wie wir es bisher hatten, in keiner Weise, in irgendeiner Weise für den Einsatz am Auge gedacht ist und eine relativ lange Liste von Komplikationen bis hin zur Endophthalmitis und dem Verlust des Auges gebracht hat, dann ist es extrem anders, wenn wir jetzt über ein Bevacizumab reden, das anders als



Biosimilars nicht einige Monate, sondern ein Jahr für diese Indikation getestet wird, was wirklich formuliert ist für das Auge.

Ich glaube, es ist das erste Mal, dass wir Bevacizumab antreten lassen dürfen, um Ihre Frage vielleicht auch in Zukunft besser beantworten zu können. Es ist wie die anderen zugelassenen Präparate auch ein saubereres, ophthalmologisch formuliertes Präparat. Das mit der Wirkdauer, habe ich Ihnen eingehend gesagt, habe ich von vornherein auch beim Avastin schon, wie soll ich sagen, aufgrund der Molekülstruktur und der Größe als erleichtert betrachtet. Oder wenn wir es noch einmal auf das zurückführen, was wir von Herrn Mühlbauer eingehend gehört haben, es war immer so, dass ich meine Probleme damit hatte, dass die Wirkdauer des Lucentis für meinen Geschmack etwas kürzer war als die vom Avastin, also von dem nicht für Augenheilkunde formulierten Bevacizumab. Das sind doch zwei Gesichtspunkte, die unsere Überlegungen heute ein wenig beeinflussen sollten. Es ist das erste Mal, dass Bevacizumab überhaupt, wie soll ich sagen, im Vergleich zu den anderen Präparaten vollwertig vorbereitet oder zugelassen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dr. Koch. – Herr Professor Mühlbauer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich denke, wir sollten aufpassen, dass wir hier nicht in völlig virtuelle und theoretische Diskussionen abdriften. Ohne jeden Zweifel, ich glaube, das haben wir hier mehrfach gehört, ist das ausgeeinzelte Bevacizumab seit der Einführung der VEGF-Antikörperstrategie das weltweit meist eingesetzte Medikament einschließlich Deutschland, sozusagen in einem Hochpreisland, wo man es sich noch leisten kann. Ich glaube, da ist die Gangbarkeit dieser Vorgehensweise vollkommen wasserfest unterlegt.

Ich möchte auch daran erinnern, wenn irgendwelche Argumente gegen Biosimilar-Strategien erhoben werden: Jede nächste Charge nach einer vorigen Charge, zum Beispiel eines Ranibizumab, ist ein Biosimilar seiner selbst. Dementsprechend kann man bei einer nicht chemisch definierten Herstellung, also einer gentechnischen Herstellung, niemals garantieren, dass dasselbe drin ist. Das wird auch nicht gefordert. Dementsprechend halte ich das Argument für relativ schwach, dass man sagt, die Biosimilar verschärfen die Problematik. Wir haben inzwischen auch Biosimilars von Ranibizumab im Markt, wenn ich richtig informiert bin. Wir haben eine sehr hohe Sicherheit.

Ich erinnere noch einmal dran, diese Vorgehensweise ist inzwischen seit vielen Jahren und fast Jahrzehnten probat. Ich darf noch einmal dran erinnern, dass VEGF-Inhibitoren und insbesondere auch die Bevacizumab-Entwicklung ursprünglich aus der Augenheilkunde kamen. Sie wurden von der Onkologie-Indikation überholt. Aber letztendlich, wenn man bis in die Achtziger- und Neunzigerjahre zurückgeht, sind das die geforderten medikamentösen Strategien zur neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration. Die Augenärzte, ein großes Kompliment an alle hier sitzenden Augenärzte, waren die Ersten, die das VEGF-Prinzip und insbesondere das Bevacizumab als die, sagen wir, leitende und führende Struktur zur Bekämpfung dieser Makuladegeneration definiert haben. Das ist ohne jeden Zweifel anzuerkennen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Ulbig (Universitätsklinikum München):** Man kann noch ergänzen, dass Ranibizumab und Bevacizumab letzten Endes quasi aus demselben Labor kamen. Man hat damals gedacht, dass das größere Molekül, das Bevacizumab, in die Netzhaut nicht hinein penetrieren könnte. Man hat aber bei den Mäusen gesunde Netzhäute benutzt. In die erkrankte Netzhaut, in der die Blut-Retina-Schranke nicht mehr funktioniert, geht auch das größere Molekül hinein. Das war der Versuch, der die ganze Fehlleitung in zwei Produkte produziert hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ulbig. – Ich schaue in Richtung der Bänke. Wir haben erschöpfende Darstellungen gehört. Gibt es weitere Fragen? – Frau Kunz, GKV-SV.

**Frau Dr. Kunz:** Ich habe an den pharmazeutischen Unternehmer eine Frage. Können Sie noch einmal erläutern, warum Sie die Avastin-Studien für die Zulassung als relevant erachtet und bei dem Zulassungsantrag mit eingereicht haben und jetzt Ihre Position anders darstellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Subert, bitte.

**Frau Subert (Outlook Therapeutics):** Vielen Dank für die Frage, die ich an Frau Jansen weiterleiten möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Dr. Jansen (Outlook Therapeutics):** Es geht zum einen darum, dass bei der Zulassung, wie Sie richtig gesagt haben, die Studien IVAN und CATT, in denen Avastin mit Ranibizumab verglichen wird, basierend auf einer bibliografischen Suche, also praktisch publizierten Daten herangezogen wurde. Hier müssen wir aber ganz klar sagen, dass das nicht war, um irgendwie die Wirksamkeit von Bevacizumab gamma, also Lytenava, zu bestätigen oder zu unterstützen. Hierbei ging es nur darum, die Bedarfsbehandlung zu begründen. Zur Erklärung: In der NORSE-TWO-Studie, über die wir gerade geredet haben, das war die Zulassungsstudie für Lytenava, wurde Lytenava monatlich gegeben, und es ist so, dass das nicht der Fachinformation entspricht. Laut Fachinformation ist es, wie die Mediziner gerade ausführlich besprochen haben, so, dass man es praktisch anfangs monatlich gibt und dann individuell anpasst, sodass man das Injektionsintervall verlängert. Das ist auch der Grund, warum wir im Dossier zwar aus Transparenzgründen die Daten der NORSE-TWO-Studie dargestellt, aber keinen Zusatznutzen abgeleitet haben, da die Dosierung der NORSE-TWO-Studie nicht der Fachinformation entspricht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kunz, Nachfrage?

**Frau Dr. Kunz:** Ich habe es jetzt so verstanden: Sie haben die Studien als relevant erachtet, um das Treat and Extend vorzulegen, es also schon vergleichbar erachtet, um das Treat and Extend für Lytenava zu zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Subert, bitte.

**Frau Subert (Outlook Therapeutics):** Ja, vielleicht ist an der Stelle noch relevant: Die Avastin-Studien, die im Rahmen der Zulassung einbezogen wurden, sind gleichermaßen einbezogen worden wie die Wirkmechanismen oder der Mode of Action von den anderen Anti-VEGF. Es ist nicht so, dass nur die Lytenava-Studie NORSE TWO einbezogen wurde, sondern auch die Avastin-Studien und die Wirkmechanismen der anderen Anti-VEGF. Ich glaube, um das besser zu verstehen, hilft auch das NICE-Statement, in dem steht, dass alle VEGF-Inhibitoren vergleichbar sind.

Es ist gang und gäbe, dass bei allen Präparaten, wie es gerade Professor Dr. Koch und Professor Ulbig gesagt haben, dass bei allen Treat and Extend und auch pro re nata benutzt wird. Das ist von der EMA an der Stelle anerkannt worden, trotz dessen, dass in der NORSE-TWO-Studie, um die maximale Wirksamkeit und Sicherheit zeigen zu können, das Präparat monatlich verabreicht wurde. Aber letztlich gilt für alle VEGF-Inhibitoren gleichermaßen, dass sie auch in anderen Posologien eingesetzt werden, weil es in der täglichen Praxis nicht realistisch ist, monatlich zu injizieren.

**Herr Prof. Dr. Ulbig (Universitätsklinikum München):** Ich kann vielleicht, wenn es gewünscht ist, etwas dazu sagen. Man vergleicht sich bei so einer Zulassungsstudie immer mit dem Platzhirsch, also mit dem zugelassen Medikament. In dem Fall hat man Lucentis Ranibizumab genommen. Da war die ursprüngliche Zulassung monatliche Injektion. Beim Aflibercept, das war schon sieben Jahre später, hat man im ersten Jahr alle zwei Monate injiziert. Dass man dieses Treat and Extend gemacht hat, war eine Idee von Peter Kaiser, einem Amerikaner, der

das dann mit dem Aflibercept ausprobiert hat. Das hat man schon lange gemacht, weil es gut funktioniert hat und das hat sich rasend verbreitet. Das widersprach aber dem, was auf den Beipackzetteln der zugelassenen Medikamente stand.

Hinterher hat man Studien gemacht, um zu belegen, dass diese Treat-and-Extend-Schemata wirklich funktionieren. Das heißt, ich habe die Studie nicht designt, aber ich hätte mich auch nicht getraut, bei so einer Phase-III-Studie oder Zulassungsstudie mit einem Off-Label zu vergleichen, sondern ich wäre davon ausgegangen, dass die Institutionen von mir verlangen, dass ich mich mit dem zugelassenen etablierten Medikament vergleiche. Da hätte man Aflibercept oder Ranibizumab gewählt. Aber die haben auch erst später nachträglich auf ihrem Beipackzettel die Möglichkeit aufgenommen, dass man sie im Treat and Extend verwenden kann. Die sind ursprünglich nicht so zugelassen. Das ist vielleicht bei der Geschichte noch ein Aspekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ulbig. – Weitere Ergänzungen von Herrn Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ja, noch einmal ganz kurz, das schließt sich direkt an. Frau Subert hat den Elefanten im Raum etwas humoristisch angemerkt. Ich komme mit einer alten Pharmakologenweisheit herüber: Ein Rezeptor ist ein Rezeptor, ist ein Rezeptor, ist ein Rezeptor. Bitte verzeihen Sie die vielen Doppelungen. Das heißt, das Bevacizumab, über das wir heute sprechen, ist das absolut identische Bevacizumab, das wir seit zehn, 15 Jahren einsetzen. Wenn wir über Formulierung reden, dann ist das vielleicht ein Füll- und Hilfsstoff oder ein Lösungsmittel, über den wir reden. Aber es ist der absolut identische Antikörper, mit dem die ophthalmologische Welt seit – ich weiß nicht – bald 20 Jahren hervorragende Erfahrungen hat.

Noch einmal: Das ist heute nicht das Thema, aber ich möchte darauf hinweisen, dass wir hier nicht über ein neues Präparat, einen neuen Wirkmechanismus oder irgendetwas Neues sprechen, sondern tatsächlich über den Weg, den die Firma gegangen ist, dass sie jetzt die Augendosierung und die Augenapplikation zugelassen hat. Das haben wir im Vorgriff dieser Entwicklung schon vor vielen Jahren gemeinsam auf der Welt über etwas andere Wege geschafft. Aber es ist das alte, selbe, identische Bevacizumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kunz, Nachfrage oder ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Kunz:** Meine Frage ist beantwortet. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Ich vermute, Frau Subert, Sie machen auch die Zusammenfassung, sofern das gewünscht ist. Dann gebe ich Ihnen das Wort.

**Frau Subert (Outlook Therapeutics):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für den Austausch heute. Es sind einige spannende Aspekte diskutiert worden. Ich denke, es ist deutlich geworden, dass es einen wichtigen Stellenwert für ein zugelassenes Bevacizumab und zwar in der ophthalmologischen Formulierung – Es handelt sich hier keineswegs um eine Kopie von Avastin oder nur die zugelassene Version eines bereits bestehenden Präparats, sondern wirklich ein auf die Ophthalmologie angepasstes Präparat. Darauf habe ich im Eingangsstatement schon kurz hingewiesen. Es sind Anpassungen vorgenommen worden, was die Reinheit etc. angeht.

Die Experten haben, denke ich, an dieser Stelle überzeugend dargestellt, dass der Wirkstoff in Bevacizumab und damit in Lytenava zur Behandlung der nAMD eingesetzt werden sollte – mit Recht und aus gutem Grund. Nur bei Lytenava ist die Anwendung auf die ophthalmologische Anwendung in Verabreichung und den besonderen Anforderungen des Auges spezifisch formuliert und durch die Zulassung bestätigt.

Die abgestimmte Partikelgröße, Reinheit, Flüssigkeit und Sterilität bieten bei Lytenava eine zulässige und sichere Anwendung des Wirkstoffs Bevacizumab im Auge. Wir können deshalb mit hoher Sicherheit sagen, dass Lytenava gegenüber den zVT therapeutisch gleichwertig ist. Ich denke, auch das ist heute mehrfach gesagt und bestätigt worden.

Ob Avastin dies auch behaupten kann? Womit wir wieder beim Elefanten im Raum wären. Die EMA warnt vor dem Einsatz zur Behandlung der nAMD, und nach Fachinformation ist die Formulierung von Avastin nicht für die intravitreale Anwendung entwickelt worden. Deshalb wird durch Lytenava die Behandlung der nAMD mit Bevacizumab aus einem rechtlichen und medizinischen Graubereich, Stichwort „Schmuddelecke“, in eine sichere und wirksame Anwendung des Wirkstoffs überführt. Dies ist der Mehrwert für die Versorgung durch Lytenava. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für die Beantwortung unserer Fragen. Herzlichen Dank an die Kliniker. Wir werden das diskutieren, was heute hier erörtert worden ist. Ich kann an dieser Stelle diese Anhörung schließen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 16:20 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-119 Bevacizumab gamma**

Stand: Juli 2024

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Bevacizumab gamma

[neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration (nAMD)]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser</li><li>• Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration</li><li>• photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfovealer klassischer choriodaler Neovaskularisation</li></ul>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p><u>Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aflibercept (Beschluss vom 6. Juni 2013)</li><li>• Brolucizumab (Beschluss vom 2. Mai 2024)</li><li>• Faricimab (Beschluss vom 6. April 2023)</li></ul> <p><u>sonstige Beschlüsse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (Beschluss vom 17. September 2009)</li><li>• photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfovealer klassischer choriodaler Neovaskularisation (Beschluss vom 16. Oktober 2000)</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bevacizumab gamma Lytenava™	Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 27.05.2024: Lytenava wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration ( <i>neovascular age-related macular degeneration</i> , nAMD).
Ranibizumab S01LA04 Lucentis®	Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur: [...] – Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)
Aflibercept S01LA05 Eylea®	Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung – der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1)
Brolucizumab S01LA06 Beovu®	Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur: – Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1)
Faricimab S01LA09 Vabysmo®	Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: – neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)
Verteporfin S01LA01 Visudyne®	Visudyne wird angewendet für die Behandlung von [...] – Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration (AMD) mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen (CNV) <i>Der erste Schritt besteht in einer 10-minütigen intravenösen Infusion von Visudyne. Der zweite Schritt besteht in der Lichtaktivierung von Visudyne 15 Minuten nach Beginn der Infusion.</i>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen



## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-119 (Bevacizumab gamma)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 24. Juni 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse .....	5
3.1 Cochrane Reviews .....	5
3.2 Systematische Reviews .....	5
3.3 Leitlinien .....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	17
Referenzen .....	19

## Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängigen Makuladegeneration
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCVA	Best-Corrected Visual Acuity
CNV	Choroidal Neovascularization
CRT	Central Retinal Thickness
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA	Fluorescein Angiography
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IVI	Intravitreal injections
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MD	Mean Difference
nAMD	Neovaskuläre Altersabhängige Makuladegeneration
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
OCT	Optical Coherence Tomography
OR	Odds Ratio
PCV	Polypoidal Choroidal Vasculopathy
PDT	Photodynamische Therapie
PRN	Pro Re Nata
RCT	Randomized Controlled Trial
RF	Reduced-Fluence
RR	Relatives Risiko
SF	Standard-Fluence
T&E	treat-and-extend
TRIP	Turn Research into Practice Database
VA	visual acuity
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted Mean Difference

## 1 Indikation

Behandlung erwachsener Personen mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD).

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Makuladegeneration durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.05.2023 durchgeführt, die folgende am 23.05.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die detaillierte Darstellung der letzten Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 641 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es liegen keine Cochrane Reviews im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Tricco AC et al., 2021 [4].

Anti-vascular endothelial growth factor therapy for age-related macular degeneration: a systematic review and network meta-analysis

##### Fragestellung

The comparative safety and efficacy between anti-vascular endothelial growth factor agents (anti-VEGFs) and between combined therapies for patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is unclear. We conducted a systematic review to examine the comparative safety and efficacy anti-VEGFs for adults with nAMD.

##### Methodik

###### Population:

- Patients aged 50 years or older with neovascular AMD

###### Intervention:

- Intravitreal injection of anti-VEGF agents (aflibercept, bevacizumab, ranibizumab, brolucizumab, or conbercept), alone or in any combination.

###### Komparator:

- Anti-VEGF agents compared to each other, photodynamic therapy with verteporfin (PDT), corticosteroids (intravitreal injection or implant: triamcinolone acetonide (IVTA), dexamethasone implant (DXM), fluocinolone acetonide implant), and laser photocoagulation

###### Endpunkte:

- Primary: proportion of patients experiencing vision gain of  $\geq 15$  letters on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart and vision loss of  $\geq 15$  ETDRS letters
- Secondary: difference in mean change in best-corrected visual acuity (BCVA) from baseline in ETDRS letters, legal blindness, vision-related function, all-cause mortality, arterial and/or venous thromboembolic events (ATE or VTE), bacterial endophthalmitis (BE), increased intraocular pressure, retinal detachment, adverse events (AE), serious AE, and withdrawals due to AE

###### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials until June 3, 2019

###### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

## Ergebnisse

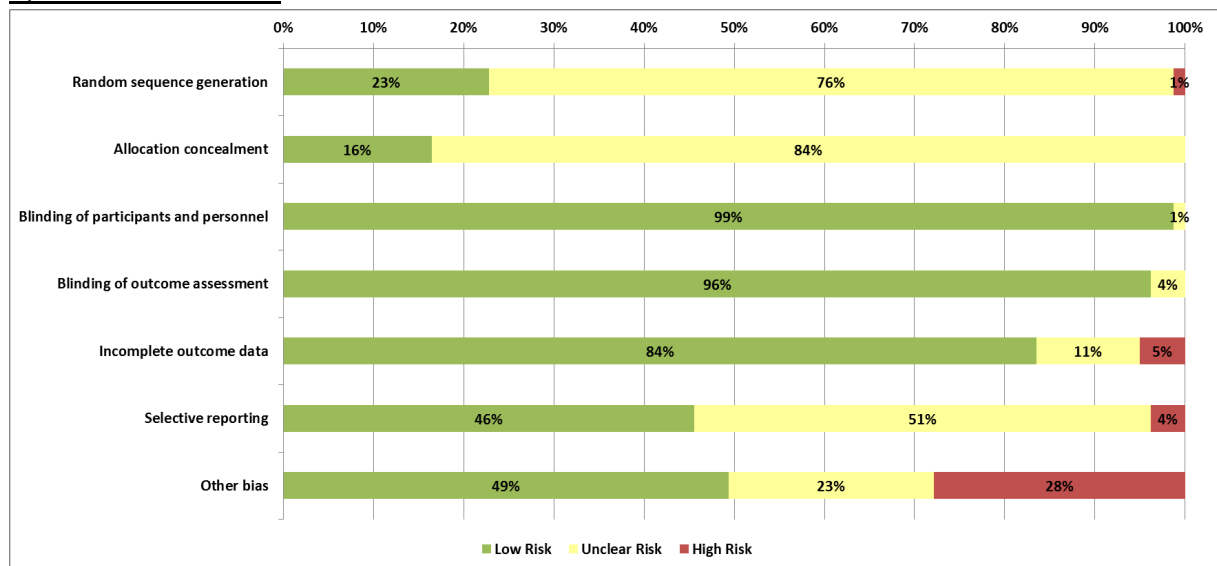
### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 92 RCTs plus 8 companion reports
- Most studies conducted in Europe (36%) and North America (32%).
- Most common intervention was ranibizumab (53.2%)

### Charakteristika der Population:

- Average age of patients with neovascular AMD was between 60 and 83 years
- Proportion of women: 56%

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

Der Fokus der Ergebnisdarstellung liegt auf Vergleichen zu den im AWG zugelassenen Wirkstoffen.

Primary outcome: Vision gain

- All [...] agent-to-agent comparisons received moderate to low confidence ratings

Rank-heat plot

- The SUCRA curve demonstrated that the anti-VEGF agents were superior to all other comparators, yet none of the anti-VEGF agents were consistently superior to each other across all outcomes

**Table 2** Network meta-analyses results comparing anti-VEGF agents

Treatment comparison	NMA estimate (95% CrI) (95% Pr
<b>Proportion of patients experiencing vision gain (<math>\geq 15</math> ETDRS letters)</b>	
34 RCTs, 8809 patients, 12 treatments + placebo	
No inconsistency was observed in the overall NMA (chi-square = 1.79, $p = 0.41$ )	
Between-study variance: 0.02 (0.00–0.14)	
Bevacizumab vs aflibercept	0.96 [(0.64–1.39) (0.54–1.62)]
Ranibizumab vs aflibercept	1.09 [(0.78–1.47) (0.65–1.76)]
Ranibizumab vs bevacizumab	1.14 [(0.9–1.43) (0.73–1.8)]
Brolucizumab vs aflibercept	1.2 [(0.85–1.71) (0.71–2.03)]
Brolucizumab vs bevacizumab	1.26 [(0.76–2.14) (0.67–2.44)]
Brolucizumab vs ranibizumab	1.11 [(0.71–1.8) (0.61–2.07)]
Conbercept vs aflibercept	0.19 [(0.06–0.65) (0.05–0.68)] <sup>a</sup>
Conbercept vs bevacizumab	0.2 [(0.06–0.69) (0.06–0.73)] <sup>a</sup>
Conbercept vs ranibizumab	0.17 [(0.05–0.59) (0.05–0.63)] <sup>a</sup>
Conbercept vs brolucizumab	0.15 [(0.05–0.56) (0.04–0.59)] <sup>a</sup>
<b>Proportion of patients experiencing vision loss of <math>\geq 15</math> ETDRS letters</b>	
36 RCTs, 9081 patients, 13 treatments + placebo	
No inconsistency was observed in the overall NMA (chi-square = 0.25, $p = 0.88$ )	
Between-study variance: 0.02 (0.00–0.13)	
Bevacizumab vs aflibercept	0.94 [(0.51–1.67) (0.47–1.81)]
Ranibizumab vs aflibercept	0.9 [(0.55–1.43) (0.5–1.59)]
Ranibizumab vs bevacizumab	0.96 [(0.69–1.35) (0.6–1.57)]
Brolucizumab vs aflibercept	0.96 [(0.57–1.63) (0.51–1.79)]
Brolucizumab vs bevacizumab	1.03 [(0.47–2.27) (0.44–2.43)]
Brolucizumab vs ranibizumab	1.08 [(0.53–2.19) (0.49–2.36)]
Conbercept vs aflibercept	0.24 [(0–4.29) (0–4.4)]
Conbercept vs bevacizumab	0.26 [(0–4.65) (0–4.67)]
Conbercept vs ranibizumab	0.27 [(0–4.67) (0–4.79)]
Conbercept vs brolucizumab	0.24 [(0–4.71) (0–4.85)]
<b>Mortality</b>	
24 RCTs, 10 treatments + placebo, 8875 patients	
No inconsistency in the network (chi-squared = 0.69, $p$ -value = 0.71)	
Between study variance: 0.01 (0.00–0.17)	
Bevacizumab vs aflibercept	0.58 [(0.15–1.98) (0.15–2.09)]
Ranibizumab vs aflibercept	0.59 [(0.17–1.8) (0.16–1.9)]
Ranibizumab vs bevacizumab	1.02 [(0.6–1.73) (0.54–1.94)]
Brolucizumab vs aflibercept	0.7 [(0.24–1.91) (0.23–2.558)]
Brolucizumab vs bevacizumab	1.21 [(0.24–6.49) (0.23–2.558)]
Brolucizumab vs ranibizumab	1.19 [(0.25–5.98) (0.24–2.558)]
<b>Difference in mean change in BCVA</b>	
26 RCTs, 10 treatments + placebo, 5916 patients	
No inconsistency in the network (chi-squared = 2.62, $p$ -value = 0.27)	
Between-study variance: 6.29 (3.28–11.27)	
bevacizumab vs aflibercept	2.21 [(– 1.1 to 5.42) (– 3.96 to 8.22)]
ranibizumab vs aflibercept	1.09 [(– 1.53 to 3.7) (– 4.62 to 6.81)]
ranibizumab vs bevacizumab	– 1.11 [(– 3.07 to 0.92) (– 6.5 to 4.28)]
brolucizumab vs aflibercept	– 0.46 [(– 4.26 to 3.33) (– 6.84 to 5.81)]
brolucizumab vs bevacizumab	– 2.68 [(– 7.69 to 2.43) (– 9.72 to 4.54)]
brolucizumab vs ranibizumab	– 1.57 [(– 6.12 to 3.07) (– 8.34 to 5.32)]
conbercept vs aflibercept	– 15.17 [(– 23.8 to – 6.5) (– 25.35 to – 4.89)] <sup>a</sup>
conbercept vs bevacizumab	– 17.35 [(– 25.84 to – 8.57) (– 27.14 to – 7.16)] <sup>a</sup>
conbercept vs ranibizumab	– 16.23 [(– 24.57 to – 7.74) (– 25.97 to – 6.25)] <sup>a</sup>
conbercept vs brolucizumab	– 14.68 [(– 24.01 to – 5.17) (– 25.48 to – 3.94)] <sup>a</sup>

Treatment comparison	NMA estimate (95% CrI) (95% PrI)
<b>Adverse events (AEs)</b>	
15 RCTs, 8 treatments + placebo, 5785 patients	
No inconsistency in the network (chi-squared = 0.01, <i>p</i> -value = 0.93)	
Between-study variance: 0.01 (0.00–0.15)	
Bevacizumab vs aflibercept	1.11 [(0.53–2.1) (0.49–2.25)]
Ranibizumab vs aflibercept	1.23 [(0.76–1.93) (0.67–2.16)]
Ranibizumab vs bevacizumab	1.11 [(0.71–1.87) (0.63–2.12)]
Brolucizumab vs aflibercept	1.07 [(0.77–1.46) (0.67–1.69)]
Brolucizumab vs bevacizumab	0.97 [(0.48–2.14) (0.45–2.34)]
Brolucizumab vs ranibizumab	0.87 [(0.5–1.55) (0.46–1.72)]
Conbercept vs aflibercept	0.74 [(0.28–2) (0.26–2.09)]
Conbercept vs bevacizumab	0.67 [(0.22–2.15) (0.21–2.3)]
Conbercept vs ranibizumab	0.61 [(0.22–1.68) (0.21–1.77)]
Conbercept vs brolucizumab	0.69 [(0.25–1.96) (0.23–2.08)]
<b>Arterial thromboembolic events (ATE)</b>	
15 RCTs, 8 treatments + placebo, 6365 patients	
No source of inconsistency in the network (no closed loops)	
Between-study variance: 0.03 (0.00–0.48)	
Bevacizumab vs aflibercept	1.13 [(0.31–4.32) (0.29–4.78)]
Ranibizumab vs aflibercept	1.81 [(0.61–5.86) (0.54–6.68)]
Ranibizumab vs bevacizumab	1.6 [(0.85–3.15) (0.7–3.85)]
Brolucizumab vs aflibercept	0.66 [(0.28–1.52) (0.24–1.82)]
Brolucizumab vs bevacizumab	0.58 [(0.12–2.61) (0.11–2.93)]
Brolucizumab vs ranibizumab	0.36 [(0.09–1.42) (0.08–1.57)]
Conbercept vs aflibercept	0.73 [(0.01–38.5) (0.01–39.9)]
Conbercept vs bevacizumab	0.66 [(0.01–31.63) (0.01–32.15)]
Conbercept vs ranibizumab	0.41 [(0.01–19.15) (0.01–20.03)]
Conbercept vs brolucizumab	1.1 [(0.02–62.85) (0.02–64.99)]

Note: The NMA estimates are odds ratios for all outcomes except the mean change in BCVA, which is reported as mean differences

<sup>a</sup> Statistically significant difference

## Fazit der Autorinnen und Autoren

Anti-VEGF agents are superior to other medications on the market, especially when administered alone. The anti-VEGF agents have similar effectiveness and safety profiles. The only observed differences were that ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, and brolucizumab were statistically superior to conbercept in terms of the proportion of patients with nAMD who experienced moderate vision gain. However, this finding is based on indirect evidence through one small trial comparing conbercept with placebo. This does not account for drug-specific differences when assessing anatomic and functional treatment efficacy in variable dosing regimens.

## Kommentare zum Review

Siehe auch:

- Matonti F et al., 2022 [3]: This new meta-analysis revealed superior efficacy, reflected by improvements in VA and CRT with both monthly PRN regimens, but this improved efficacy was achieved with a higher IVI number. On the other hand, the T&E regimens demonstrated similar efficacy to the monthly regimens, but with a reduced IVI number. When comparing the T&E regimens of aflibercept and ranibizumab, aflibercept was associated with a reduced IVI number compared with ranibizumab, but the recorded parameters showed similar efficacy.
- Li G et al., 2023 [2]: Comprehensive evidence confirms that Faricimab achieves non-inferior or even better CST improvement than other anti-VEGF therapies with extended



dosing intervals, but more long-term follow-up studies are needed to support our conclusions.

- Yen WT et al., 2024 [5]: The intravitreal bispecific anti-VEGF/angiopoietin 2 (Ang2) antibody faricimab with a extended injection interval was non-inferior to first-line anti-VEGF agents in BCVA. It was safe and had better anatomical recovery.

### 3.3 Leitlinien

---

#### American Academy of Ophthalmology, 2019 [1].

##### Age-Related Macular Degeneration

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

American Academy of Ophthalmology entwickelte eine “Preferred Practice Pattern Guideline”

Ziel der LL: to provide guidance for the pattern of practice, not for the case of a particular individual

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar, keine Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine Informationen zu formalen Konsensusprozesse;
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Literature searches to update the PPP were undertaken in March 2018 and June 2019 in PubMed and the Cochrane Library

##### LoE/GoR

- Application of methods from SIGN and GRADE to grade strength of the total body of evidence and all studies used to form a recommendation are graded for strength of evidence individually

- ◆ All studies used to form a recommendation for care are graded for strength of evidence individually, and that grade is listed with the study citation.
- ◆ To rate individual studies, a scale based on SIGN<sup>1</sup> is used. The definitions and levels of evidence to rate individual studies are as follows:

I++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
I+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
I-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
II++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
II+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
II-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
III	Nonanalytic studies (e.g., case reports, case series)

- ◆ Recommendations for care are formed based on the body of the evidence. The body of evidence quality ratings are defined by GRADE<sup>2</sup> as follows:

Good quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Insufficient quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate Any estimate of effect is very uncertain

- ◆ Key recommendations for care are defined by GRADE<sup>2</sup> as follows:

Strong recommendation	Used when the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects or clearly do not
Discretionary recommendation	Used when the trade-offs are less certain—either because of low-quality evidence or because evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced

## Hinweise

Die Leitlinie enthält Informationen zu Wirkstoffen, die nach 2019 von der FDA zugelassen wurden. Es sind keine systematischen Updates der Leitlinie zu diesen Wirkstoffen beschrieben. Die entsprechenden Änderungen wurden extrahiert.

## Empfehlungen

### Neovaskuläre AMD (nAMD)

Anti-VEGF therapies have become first-line therapy for treating and stabilizing most cases of neovascular AMD and a Cochrane systematic review demonstrates the effectiveness of these agents to maintain visual acuity.<sup>167</sup> (*I+*, *Good quality*, *Strong recommendation*)

Hintergrundinformation:

With the introduction of the VEGF inhibitors pegaptanib sodium (Macugen®, Eyetech, Inc., Cedar Knolls, NJ) in 2004, off-label bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) in 2005, ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) in 2006, and aflibercept (Eylea™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY) in 2011, more effective treatments for neovascular AMD exist. The VEGF inhibitors have demonstrated improved visual and anatomic outcomes compared with other therapies.

**Aflibercept** is a pan-VEGF-A and placental growth factor (PGF) blocker approved by the US Food and Drug Administration (FDA) that has been documented to be of similar efficacy to ranibizumab in the head-to-head phase III VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW) trials.<sup>168</sup> In these pivotal studies, the currently approved 2-mg dose of aflibercept was administered by intravitreal injection every 4 weeks and every 8 weeks after three monthly loading doses. In the first year, both study arms were similar to 0.5- mg ranibizumab dosed every 4 weeks.

**Bevacizumab** is a full-length monoclonal antibody that binds all isoforms of VEGF. It is FDA approved for intravenous use in the treatment of metastatic colorectal, metastatic breast, and non-small cell lung cancer. Bevacizumab was investigated first as a systemic intravenous treatment for AMD and then as an intravitreal injection (1.25 mg) before the FDA approved ranibizumab.<sup>169,170</sup> Because preliminary reports appeared favorable, ophthalmologists began to use intravitreal bevacizumab off-label to treat CNV.

Comparative trials and uncontrolled case series reported improvements in VA and decreased retinal thickness by optical coherence tomography (OCT) following intravitreal bevacizumab treatment.<sup>171-177</sup> Informed consent information is available on the benefits and risks of intravitreal bevacizumab and its off-label status.<sup>178</sup>

Intravitreal **ranibizumab** (0.5 mg) is FDA approved for the treatment of all subtypes of neovascular AMD, based on results from three double-masked, randomized controlled trials.<sup>179,180</sup> (siehe Anhang Abbildung 10.) Ranibizumab is a recombinant, humanized immunoglobulin G1 kappa isotype therapeutic antibody fragment developed for intraocular use. Ranibizumab binds to and inhibits the biologic activity of all isoforms of human VEGF-A.

The Comparison of AMD Treatment Trials (CATT) was a multicenter clinical trial that compared the safety and effectiveness of bevacizumab with ranibizumab and an individualized dosing regimen (as needed, or PRN) with monthly injections. At 1 year, the CATT study found that ranibizumab and bevacizumab had comparable equivalence VA improvements for monthly dosing.<sup>174</sup> Ranibizumab PRN had similar VA improvements compared with a fixed schedule of monthly injections. Further follow-up at 2 years showed that the two drugs remained comparable in both efficacy and safety, but the PRN arms together did not perform as well in terms of maintaining the visual gains at the end of year 1 compared with the two monthly arms, especially in the bevacizumab PRN group.<sup>183</sup> The CATT 5-year follow-up study demonstrated vision gains during the first 2 years that were not maintained at 5 years. However, 50% of eyes had VA of 20/40 or better, confirming anti- VEGF therapy as a major long-term therapeutic advance for neovascular AMD.<sup>184</sup> Similar results were seen in the 2-year Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularization (IVAN) trial conducted in the United Kingdom.<sup>185,186</sup> (See Glossary.)

Presently, there does not appear to be a significant difference in efficacy between ranibizumab and bevacizumab.<sup>184</sup> A meta-analysis by Nguyen in 2018 of over 8,000 eyes comparing all three drugs concluded that bevacizumab and ranibizumab had equivalent efficacy for bestcorrected visual acuity (BCVA), whereas ranibizumab had greater reduction in central macular thickness, and aflibercept and ranibizumab had comparable efficacy for BCVA and central macular thickness.<sup>187</sup> The review by Chen in 2015 also elicited similar results.<sup>188</sup> The systemic safety data in the CATT and IVAN studies are inconclusive and two Cochrane systematic reviews have also concluded that if a difference in safety between these anti-VEGF drugs exists, it is minimal.<sup>189,190</sup> (I+, Good quality, Strong recommendation) A real world analysis of 13,859 patients found that all three agents improved visual acuity similarly over 1 year.<sup>191</sup>

**Pegaptanib sodium** is a selective VEGF antagonist that binds to the 165 isoform of VEGF-A. It was the first anti-VEGF agent available for treating neovascular AMD. Pegaptanib sodium injection is FDA approved for the treatment of all subtypes of neovascular AMD, with a recommended dosage of 0.3 mg injected every 6 weeks into the vitreous. These recommendations were based on results from two double-masked, randomized controlled trials.<sup>181</sup> (See Table 3.) Unlike the other anti-VEGF agents that are currently available (ranibizumab, aflibercept, and bevacizumab), pegaptanib treatment does not improve VA on average in patients with new-onset neovascular AMD and is rarely used in current clinical practice.

Randomized clinical trials have been performed to study the adjunct use of intravitreal corticosteroids and/or anti-VEGF agents in various drug combinations or with verteporfin PDT, following the publication of results from uncontrolled case series.<sup>192-195</sup> However, the data do not currently support the use of combination therapy with steroids, especially given the long-term side effects of glaucoma and cataract that are associated with corticosteroid use.

The DENALI and MONT BLANC studies (ranibizumab and verteporfin PDT compared with ranibizumab alone) did not show a significant benefit of adding PDT to anti-VEGF therapy in new-onset neovascular AMD.<sup>196,197</sup> (See Glossary.) However, the EVEREST study demonstrated that fewer anti-VEGF injections were needed in combination therapy compared with anti-VEGF monotherapy in eyes with the PCV variant of neovascular AMD.<sup>198</sup> A 2017 meta-analysis and systematic review also concluded that treatment of PCV by PDT combined with ranibizumab is valuable in improving VA and maintaining long-term effectiveness but recommended further study.<sup>199,200</sup> A randomized trial of 310 subjects has shown aflibercept to effectively treat PCV in 85% of patients; 15% required PDT for control.<sup>200</sup> A 2018 metaanalysis of 16 studies by Gao et al compared 587 patients in the monotherapy group with various anti-VEGF agents against 673 patients in the combination group and found no statistically significant difference between groups in mean BCVA, the proportion of patients who gained 15 or more letters, or central retinal thickness at the end of the study.<sup>201</sup> However, combination therapy did require fewer anti-VEGF injections, as noted in other studies with reduced-fluence PDT demonstrating this reduction in number of injections at a statistically significant level as opposed to the standard fluence group.<sup>201</sup>

#### **Subfoveal Choroidal Neovascularization**

In addition to intravitreal injections of VEGF inhibitors, verteporfin PDT and thermal laser photocoagulation surgery remain approved options for the treatment of subfoveal lesions. Current practice patterns support the use of anti-VEGF monotherapy for patients with newly diagnosed neovascular AMD and suggest that these other therapies are rarely needed. Photodynamic therapy with verteporfin has FDA approval for the treatment of AMD-related, predominantly classic, subfoveal CNV; treatment trial results are described in Table 3. The efficacy of thermal laser photocoagulation surgery for CNV was studied in the MPS (early 1990s) in a randomized, controlled, multicenter trial.<sup>148-151</sup> The MPS directly treated eyes that had subfoveal lesions using thermal laser surgery,<sup>150</sup> but the outcomes were poor and do not compare with the positive VA benefits found with current anti-VEGF therapy. Thus, thermal laser photocoagulation surgery is no longer recommended for subfoveal CNV treatment.

Table 3 (at the end of this section) summarizes the findings from randomized controlled trials of verteporfin PDT and VEGF inhibitors for the treatment of subfoveal CNV. The entry criteria varied among these studies and may have contributed to the differences among treatment cohorts.

#### **Juxtafoveal Choroidal Neovascularization**

Although randomized, controlled clinical trials have not routinely included patients with juxtafoveal CNV, many clinicians extrapolated the data from current trials to consider intravitreal injections of anti-VEGF agent as the primary therapy for juxtafoveal lesions. In the MPS, treatment of well-demarcated juxtafoveal CNV lesions resulted in a small overall treatment benefit.<sup>151</sup> The rates of “persistence” (CNV leakage within 6 weeks of laser photocoagulation surgery) and “recurrence” (CNV leakage more than 6 weeks after laser photocoagulation surgery) were high (80%) at 5 years. After 5 years of follow-up, 52% of eyes treated for juxtafoveal lesions progressed to visual loss of 30 or more letters (quadrupling of the visual angle) compared with 61% of untreated eyes.<sup>151</sup>

#### **Extrafoveal Choroidal Neovascularization**

There still remains a possible role for thermal laser surgery treatment in eyes with extrafoveal and peripapillary CNV lesions as defined by the MPS.<sup>148,202</sup> Although photocoagulation of well-demarcated extrafoveal CNV lesions resulted in a substantial reduction in the risk of severe visual loss for the first 2 years, recurrence or persistence occurs in approximately 50% of cases, thus reducing this benefit over the subsequent 3 years of follow-up.<sup>148</sup> After 5 years of follow-up, 48% of eyes treated for extrafoveal lesions progressed to VA loss of 30 or more letters when compared with 62% of untreated eyes.<sup>148</sup> The historical data are important to recognize in current practice patterns, as none of the anti-VEGF or PDT trials included extrafoveal lesions. Practitioners have extrapolated and applied data from the dramatic improvements seen in the treatment of subfoveal lesions to extrafoveal lesions. The current trend is to use anti-VEGF agents in preference to laser photocoagulation surgery. Laser surgery for extrafoveal lesions remains a less commonly used, yet reasonable, therapy. Current therapies that have insufficient data to demonstrate clinical efficacy include radiation therapy, acupuncture, electrical stimulation, macular translocation surgery, and adjunctive use of intravitreal corticosteroids with verteporfin PDT. Therefore, at this time, these therapies are not recommended.

#### **Indications for Treatment for Choroidal Neovascularization**

Assessment and treatment plans for non-neovascular and neovascular AMD are listed in Table 4. The criteria for treatment of AMD and the techniques of therapy are described in the aflibercept, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, MPS, and AREDS literature. Aflibercept, ranibizumab, and pegaptanib-injection product labeling and other literature discuss techniques of intravitreal injection.<sup>181,207,239-241</sup> Recently, conbercept has shown promising results in the management of wet AMD,<sup>242</sup> although it has yet to receive FDA approval for its use. Similarly, abicipar has completed phase II clinical trials and has shown an extended duration of effect with a good safety profile; however, it has not received FDA approval.<sup>243,244</sup> Recently reported results from the HAWK and HARRIER phase III clinical trials showed that **brolicizumab** achieved its primary endpoint of noninferiority of BCVA change compared with aflibercept at week 48. Patients treated with brolicizumab achieved superior reductions in central subfield thickness compared with aflibercept. Fewer patients treated with brolicizumab had sub-retinal fluid, inter-retinal fluid, and sub-RPE fluid. Brolicizumab received FDA approval in October 2019.<sup>245</sup> The Archway phase III study showed that patients receiving a ranibizumab implant had visual acuity gains equivalent to patients receiving monthly ranibizumab injections, and that approximately 98% could receive continuous treatment for six months before requiring a refill or supplemental ranibizumab. This ranibizumab implant received FDA approval in October 2021. A 3 times higher rate of endophthalmitis than monthly injections has been reported, with the majority of these associated with conjunctival erosions or retractions.\*

\*See: HOLEKAMP NM, CAMPOCHIARO PA, CHANG M, et al. Archway Randomized Phase 3 Trial of the Port Delivery System With Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, *Ophthalmology* (2021), doi: <https://doi.org/10.106/j.opthta.2021.09.016>.

As is the case with most clinical trials, these treatments trials do not provide clear guidance for the management of all patients encountered in clinical practice. To date, the major prospective randomized anti-VEGF treatment trials (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CNV in AMD [ANCHOR], Minimally Classic/Occult Trial of the Anti- VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD [MARINA], VIEW, CATT, IVAN, HARBOR) used either a fixed continuous treatment regimen (approximately every 4 or 8 weeks) or an individualized discontinuous treatment regimen (PRN).<sup>168,174,179,180,183,185,186,246</sup>

The PRN regimens using ranibizumab appear to have efficacy and safety comparable to fixed monthly regimens over 1 year of treatment, but they do not maintain the initial visual gains with longer follow-up.<sup>183,255</sup> Caution should be used when dosing PRN bevacizumab, as it may be slightly less effective than other monthly anti-VEGF regimens and other PRN anti-VEGF regimens.<sup>183</sup> Vision gains during the first 2 years of the CATT clinical trials were not maintained at the 5-year follow-up visit, but 50% of the patients maintained a VA of 20/40.<sup>184</sup>

A continuous, variable dosing regimen that attempts to individualize therapy, commonly referred to as "treat and extend," is frequently used in clinical practice as an alternative to the two treatment approaches above.<sup>248-251</sup> Prospective studies such as Lucentis Compared to Avastin Study (LUCAS) have shown similar efficacy between monthly and treat-and-extend for bevacizumab and ranibizumab.<sup>256</sup>

Subretinal hemorrhages are relatively common in neovascular AMD. Small subretinal hemorrhages are a sign of active CNV or PCV and may be managed with anti-VEGF therapy. For the management of larger submacular hemorrhages, the SST study was inconclusive. Pneumatic displacement procedures, the use of tPA, and/or pars plana vitrectomy have been proposed. The data on management of these larger hemorrhages are inadequate to make a recommendation at this time.<sup>257</sup>

The risks, benefits, and complications of the treatment and the alternatives to it should be discussed with the patient and informed consent should be obtained.<sup>146,258</sup>

**TABLE 4 TREATMENT RECOMMENDATIONS AND FOLLOW-UP FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION**

Recommended Treatment	Diagnoses Eligible for Treatment	Follow-up Recommendations
<b>Neovascular AMD</b>		
Aflibercept intravitreal injection 2.0 mg as described in published reports <sup>168</sup>	Macular CNV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or increased number of floaters</li> <li>Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on the clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist. A maintenance treatment regimen of every 8 weeks has been shown to have results comparable to every 4 weeks in the first year of therapy.</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul>
Bevacizumab intravitreal injection 1.25 mg as described in published reports <sup>172-177,183,185,240,248</sup>  The ophthalmologist should provide appropriate informed consent with respect to the off-label status. <sup>176</sup>	Macular CNV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or an increased number of floaters.</li> <li>Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on the clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul>
Brolucizumab intravitreal injection 6.0 mg as described in FDA labeling <sup>245</sup>	Macular CNV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or an increased number of floaters</li> <li>Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul>
Ranibizumab intravitreal injection 0.5 mg as recommended in literature <sup>174,179,180,183,185,207,246,249-251</sup>	Macular CNV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or an increased number of floaters.<sup>207</sup></li> <li>Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on the clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul>
<b>Less Commonly Used Treatments for Neovascular AMD</b>		
PDT with verteporfin as recommended in the TAP and VIP reports <sup>82,252-254*</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Macular CNV, new or recurrent, where the classic component is &gt;50% of the lesion and the entire lesion is ≤5400 µm in greatest linear diameter</li> <li>Occult CNV may be considered for PDT with vision &lt;20/50 or if the CNV is &lt;4 MPS disc areas in size when the vision is &gt;20/50</li> <li>Juxtafoveal CNV is an off-label indication for PDT but may be considered in select cases</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Return examination approximately every 3 months until stable, with retreatments as indicated</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul>
Thermal laser photocoagulation surgery as recommended in the MPS reports is rarely used <sup>181,247</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>May be considered for extrafoveal classic CNV, new or recurrent</li> <li>May be considered for juxtapapillary CNV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Return examination with fluorescein angiography approximately 2-4 weeks after treatment, and then at 4-6 weeks and thereafter depending on the clinical and angiographic findings</li> <li>Retreatments as indicated</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul>

AMD = Age-Related Macular Degeneration; AREDS = Age-Related Eye Disease Study; CNV = choroidal neovascularization; MPS = Macular Photocoagulation Study; OCT = optical coherence tomography; OCTA = optical coherence tomography angiography; PDT = photodynamic therapy; TAP = Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy; VIP = Verteporfin in Photodynamic Therapy

\* Contraindicated in patients with porphyria or known allergy.



## **Complications of Treatment**

Possible complications of the four main modalities of treatment for AMD are listed below. Retinal pigment epithelium tears (retinal pigment epithelium tears) may occur with or without these treatment modalities, yet this is not a contraindication to continued anti-VEGF therapy.

### **Intravitreal Pharmacotherapy**

All anti-VEGF treatments may carry theoretical risks for systemic arterial thromboembolic events and increased intraocular pressure, although the results of clinical trials studying these risks remain inconclusive.<sup>259-262</sup> A recent review of the literature concluded that anti-VEGF therapy is safe and effective for neovascular AMD.<sup>263</sup> The risks of intravitreal anti-VEGF agents in pregnant or lactating women have not been studied.<sup>264,265</sup> Intravitreal pharmacotherapy can result in endophthalmitis, noninfectious inflammation, retinal tear, or detachment.

#### **Aflibercept injection**

- Endophthalmitis (cumulative  $\leq 1.0\%$  over 1 year in VIEW studies)<sup>168</sup>

At 1 year, there were no statistically significant differences in rates of serious systemic adverse events such as death, arteriothrombotic events, or venous thrombotic events between ranibizumab and aflibercept.<sup>168,266</sup>

#### **Bevacizumab injection**

- Reported safety data are limited by relatively short and variable follow-up periods and by differences in reporting criteria.<sup>267,268</sup>
- Reported ocular adverse events include bacterial endophthalmitis per injection (0.16%), tractional retinal detachments (0.16%), uveitis (0.09%), rhegmatogenous retinal detachment (0.02%), and vitreous hemorrhage (0.16%).<sup>240,269</sup>

The CATT study had limited statistical power to identify any differences in treatment-related adverse events between bevacizumab and ranibizumab. At 1 year, there were no statistically significant differences in rates of death, arteriothrombotic events, or venous thrombotic events for the two drugs. There was a higher rate of serious systemic events (e.g., arteriothrombotic events, venous thrombosis, or gastrointestinal disorders such as hemorrhage) among patients treated with bevacizumab compared with ranibizumab (24% vs. 19%;  $P=0.04$ ), and this statistically significant difference was persistent at 2 years of follow-up.<sup>174,183</sup> The IVAN trial showed greater serum VEGF suppression with bevacizumab but did not show any statistically significant difference in serious systemic adverse events.<sup>185</sup>

#### **Ranibizumab injection**

- Endophthalmitis (cumulative  $\leq 1.0\%$  over 2 years in MARINA study;  $<1.0\%$  over 1 year in ANCHOR study)
- Retinal detachment or traumatic injury to the lens ( $<0.1\%$  of treated cases during the first year of treatment)<sup>179,180</sup>

#### **Pegaptanib sodium injection<sup>270</sup>**

- Endophthalmitis (1.3% of treated cases during the first year of treatment)
- Traumatic injury to the lens (0.6% of treated cases during the first year of treatment)
- Retinal detachment (0.7% of treated cases during the first year of treatment)
- Anaphylaxis/anaphylactoid reactions including angioedema (rare; these were reported following FDA approval)

### **Verteporfin Photodynamic Therapy**

A severe decrease in central vision occurred within 1 week following treatment in 1% to 4% of patients, and may be permanent.<sup>182,252,253</sup>

- Infusion site extravasation
- Idiosyncratic back pain during infusion of the drug (1%–2% of patients)<sup>182,252,25</sup>

- Photosensitivity reaction (<3% of patients).<sup>182,252,253</sup> The stated, current recommendations are to avoid direct sunlight for the first 5 days after a treatment.

Verteporfin is contraindicated in patients with porphyria or a known allergy or sensitivity to the drug. Careful consideration should be given to patients with liver dysfunction and to patients who are pregnant, breastfeeding, or of pediatric age, because these patients were not studied in published reports

#### **Thermal Laser Photocoagulation Surgery**

- Severe vision loss following treatment, which may be permanent
- Rupture of Bruch's membrane with subretinal or vitreous hemorrhage
- Effects on the fovea in subfoveal or juxtafoveal CNV

Thermal laser is no longer recommended for subfoveal CNV. Introduction or enlargement of a pre-existing scotoma, with or without VA loss, is not a complication of thermal laser photocoagulation surgery; rather, it is an anticipated side effect of the treatment. Similarly, recurrence or persistence of CNV, or the development of new CNV and further visual deterioration after adequate thermal laser surgery, is usually a result of the disease process and is not a complication. These realities must be emphasized to the patient and family before treatment.

#### **Ausgewählte Referenzen:**

167. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3:CD005139.
168. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12):2537- 2548.
179. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1419-1431.
180. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1432-1444.
189. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD011346.



## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2024)  
am 22.05.2024**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Macular Degeneration] this term only
2	MeSH descriptor: [Wet Macular Degeneration] explode all trees
3	(macular AND (degeneration* OR dystroph*)):ti,ab,kw
4	((age OR wet OR exudative OR neovascular) AND maculopath*):ti,ab,kw
5	((AMD OR wAMD OR nAMD OR ARMD OR wARMD OR nARMD) AND macular):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from May 2019 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 22.05.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	Macular Degeneration[mh:noexp]
2	Wet Macular Degeneration[mh]
3	macular[tiab] AND (degeneration*[tiab] OR dystroph*[tiab])
4	(age[tiab] OR wet[tiab] OR exudative[tiab] OR neovascular[tiab]) AND maculopath*[tiab]
5	(AMD[tiab] OR wAMD[tiab] OR nAMD[tiab] OR ARMD[tiab] OR wARMD[tiab] OR nARMD[tiab]) AND macular[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasyntes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR (predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab])

#	Suchfrage
	OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(#7) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 22.05.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Macular Degeneration[mh:noexp]
2	Wet Macular Degeneration[mh]
3	macular[tiab] AND (degeneration*[tiab] OR dystroph*[tiab])
4	(age[tiab] OR wet[tiab] OR exudative[tiab] OR neovascular[tiab]) AND maculopath*[tiab]
5	(AMD[tiab] OR wAMD[tiab] OR nAMD[tiab] OR ARMD[tiab] OR wARMD[tiab] OR nARMD[tiab]) AND macular[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 23.05.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al.** Age-related macular degeneration Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology* 2020;127(1):1-65.
2. **Li G, Zhu N, Ji A.** Comparative efficacy and safety of faricimab and other anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(50):e36370.
3. **Matonti F, Korobelnik JF, Dot C, Gualino V, Soler V, Mrejen S, et al.** Comparative effectiveness of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies for managing neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis. *J Clin Med* 2022;11(7):1834.
4. **Tricco AC, Thomas SM, Lillie E, Veroniki AA, Hamid JS, Pham B, et al.** Anti-vascular endothelial growth factor therapy for age-related macular degeneration: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev* 2021;10(1):315.
5. **Yen WT, Wu CS, Yang CH, Chen YH, Lee CH, Hsu CR.** Efficacy and safety of intravitreal faricimab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2024;14(1):2485.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2024-B-119

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) (Mitglied der AWMF), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)
Datum der Erstellung	1. Juni 2024

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

Indikation
... wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (nAMD).
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) wurde 2020 und 2022 in Stellungnahmen der ophthalmologischen Fachgesellschaften ausführlich dargestellt [1,2].</p> <p>Nach Sicherung der Diagnose hat bisher eine Therapie mit Hemmstoffen des <i>vascular endothelial growth factor</i> (VEGF) zu erfolgen. Ein zugelassener Wirkstoff hemmt zusätzlich den Wachstumsfaktor Angiopoietin 2. Für die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) ist nach der initialen Therapie eine Festlegung der Wiederbehandlungsstrategie gemäß individueller Kriterien angeraten. Nachdem in den ersten Zulassungsstudien eine Wiederbehandlung mit festen Intervallen zur Kontrolle und Behandlung erfolgte, steht mittlerweile die Anpassung der Behandlungsintervalle in Abhängigkeit von der Aktivität der zugrundeliegenden Gefäßmembran im Vordergrund. Eine Unterbehandlung führt zu schlechteren funktionellen Ergebnissen. Allerdings gehen von jeder operativen Medikamentenapplikation neben dem Aufwand für Patient und Arzt auch Risiken aus, insbesondere die Gefahr einer infektiösen Entzündung potentiell mit irreversiblen Sehverlust. Daher ist der Grundsatz „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ zielführend.</p> <p>In früheren Verfahren der frühen Nutzenbewertung (Aflibercept: A12-19 / BAnz AT 27.06.2013 B3, Brolucizumab: A20-23 / BAnz AT 01.10.2020 B6, Faricimab: A22-110 / BAnz AT 27.04.2023 B3, Brolucizumab (G-BA-Beschluss 2.5.24 <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6578/2024-05-02_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-984.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6578/2024-05-02_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-984.pdf</a>) hatten pharmazeutische Unternehmer keine Studiendaten vorlegen können, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab oder Aflibercept) gemäß deren Zulassung oder der jeweils aktuellen medizinischen Fachinformation eingesetzt worden war. Allerdings sehen die Fachinformationen unterschiedliche Wiederbehandlungsstrategien vor und lassen der ärztlichen Therapiefreiheit ausdrücklich Spielraum [1]. In die Beurteilung, ob eine</p>

Wiederbehandlung erfolgen soll, gehen sinnvollerweise viele Parameter wie die Funktion des Partnerauges, der Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und die Prognose von Sehfunktion und Lebenserwartung ein.

Vergleichende Studien konnten bisher nur die Frage einer Nicht-Unterlegenheit („non-inferiority“) beantworten.

Statistisch signifikante Unterschiede in Parametern/Endpunkten müssen noch keinen klinisch relevanten Unterschied bedeuten [3]. Zudem müssen Verzerrungspotential und Sensitivität (Fallzahlplanung, Studiendesign) berücksichtigt werden. Die Reduktion notwendiger Wiederbehandlungen bei vergleichbarer Wirksamkeit würde im klinischen Alltag durchaus einen relevanten Vorteil bieten. Weil bisher bei allen intravitrealen VEGF-Inhibitoren eine Phase mit regelmäßigen Behandlungen für den Therapiestart vorgesehen ist, werden sich relevante Unterschiede in den Zahlen der notwendigen Behandlungen erst mit zunehmender Behandlungsdauer auswirken.

Sicherheitsrelevante Ereignisse sind möglicherweise nur mit sehr großen Fallzahlen zu beurteilen. Für die wirtschaftlichen Auswirkungen müssen neben der Prozedur und dem Medikament auch die Kosten der Kontrolluntersuchungen sowie z.B. Fahrtkosten zu den Kontrollen und Behandlungen berücksichtigt werden.

Es gibt Hinweise auf eine jährliche Zunahme der zu behandelnden Patienten mit nAMD [4]. Diese Zunahme wird mit einer früheren Diagnose und dem demographischen Wandel erklärt. In der deutschen Versorgungspraxis findet die IVOM-Therapie im Rahmen der gesetzlichen Krankenversorgung statt. Es gibt zudem Selektivverträge, die von Maßnahmen der Qualitätskontrolle und Anreizen zu einem wirtschaftlichen Medikamenteneinsatz getragen werden [5,6]. In Deutschland wurden Biosimilars und mit einem wesentlichen Anteil auch der bis 2024 nicht zugelassene Wirkstoff Bevacizumab eingesetzt [7,8], für den eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen wurde [9,10].

Der Charakter der chronischen Erkrankung bedeutet für die nAMD, dass der Adhärenz eine wesentliche Bedeutung zukommt [11,12]. Registerdaten und nicht-interventionelle Studien belegen, dass im klinischen Alltag eine Unterbehandlung mit schlechteren funktionellen Ergebnissen assoziiert ist [13,14].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Basis der Entscheidung über die Behandlungsindikation ist die klinische Untersuchung mit Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe, Untersuchung von vorderem und hinterem Augenabschnitt und die optische Kohärenztomographie (OCT) [1,2]. Für die Bestätigung einer behandlungsbedürftigen Läsion ist initial außerdem eine Fluoreszenz-Angiographie gefordert.

Insbesondere die Untersuchung mit Hilfe der OCT (Banz AT 22.03.2019 B2) liefert hochaufgelöste Bilder der zentralen Netzhaut, in denen nicht nur über die Detektion von Flüssigkeit in und unter der Netzhaut und Veränderungen der entsprechenden Netzhautschichten die Aktivität der nAMD-Läsionen beurteilt werden kann, sondern auch Hinweise auf eine limitierte Visusprognose und einen sinnvollen Therapie-Abbruch gefunden werden können. Neu aufgetretene Blutungen und eine Sehverschlechterung sind weitere Aktivitätskriterien, die auf eine notwendige Wiederbehandlung hinweisen können.

Bisher gibt es keine Belege dafür, dass unterschiedliche Strategien der Wiederbehandlung (PRN: Kontrolle und Wiederbehandlung bei Aktivität, Behandlungsserien, Treat & Extend: Verkürzung oder Verlängerung der Behandlungsintervalle je nach Aktivität) für individuelle

Entscheidungen oder Subgruppen der Erkrankung Vorteile bieten. Daher werden verschiedene Behandlungsstrategien als Option in den Fachinformationen ermöglicht.

#### Referenzliste:

1. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft e. V. (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration Stand 15.10.2022. Klin Monbl Augenheilkd. 2023 Feb;240(2):180-189
2. DOG, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. "Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration." Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 237.8 (2020): 995-1003.
3. Ledolter, Johannes, and Randy H. Kardon. "Focus on Data: Statistical Design of Experiments and Sample Size Selection Using Power Analysis." Investigative Ophthalmology & Visual Science 61.8 (2020): 11-11.
4. Brandl, C., et al. "Epidemiology of age-related macular degeneration." Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 113.9 (2016): 735-745.
5. Stasch-Bouws, J., et al. "Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM)–Qualitätssicherung in Westfalen-Lippe." Der Ophthalmologe (2020): 1-7.
6. Agostini, H., et al. "Gelebte Qualitätssicherung im IVOM-Strukturvertrag der AOK-BW." Der Ophthalmologe (2020): 1-5.
7. Glasser, David B., et al. "Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Cost Savings Achievable with Increased Bevacizumab Reimbursement and Utilization." Ophthalmology (2020).
8. Bro, Tomas, et al. "Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe." Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 258.3 (2020): 503-511.
9. Miller, Joan W. "Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials 2: Introducing Comparative Effectiveness Research." Ophthalmology 127.4 (2020): S133-S134.
10. Schmucker, Christine, et al. "A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard." PLoS One 7.8 (2012): e42701.
11. Ehlken, Christoph, et al. "Systematic review: non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment." Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology (2020): 1-14.
12. Okada, Mali, et al. "Non-adherence or non-persistence to intravitreal injection therapy for neovascular age-related macular degeneration: a mixed-methods systematic review." Ophthalmology (2020).
13. Holz, Frank G., et al. "Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study." British Journal of Ophthalmology 100.12 (2016): 1623-1628.
14. Nguyen, Vuong, et al. "Outcomes of suspending VEGF inhibitors for neovascular age-related macular degeneration when lesions have been inactive for 3 months." Ophthalmology Retina 3.8 (2019): 623-628.