



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Bevacizumab (D-1192)

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. Chankiewitz

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. Chankiewitz, 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, kreierte 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 Ausgeeinkelte 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 Brolicic, 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 ausgeeinzelten 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