

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bevacizumab gamma (Lytenava™)

Outlook Therapeutics Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
AMG	Arzneimittelgesetz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (best corrected visual acuity)
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (good clinical practice)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutschsprachige Modifizierung (10th edition of the International Classification of Diseases, German Modification)
KI	Konfidenzintervall
Max.	Maximum
MI	Myokardinfarkt
Min.	Minimum
MWD	Mittelwertsdifferenz
nAMD	Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
NE	Nicht schätzbar (not estimable)
PE	Lungenembolie (pulmonary embolism)
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA (preferred term)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RR	Riskoverhältnis (risk ratio)
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (system organ class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUESI	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
TVT	Tiefe Venenthrombose

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Outlook Therapeutics Limited
Anschrift:	10 Earlsfort Terrace Dublin 2 D02 T380 Irland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Outlook Therapeutics Limited
Anschrift:	10 Earlsfort Terrace Dublin 2 D02 T380 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bevacizumab gamma
Handelsname:	Lytenava™
ATC-Code:	S01LA08
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	52025
Pharmazentralnummer (PZN)	19370202
ICD-10-GM-Code	H35.30
Alpha-ID	I129318, I129320, I4392, I4386, I4373, I89807, I85430, I4393, I4375

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Lytenava wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (neovascular age-related macular degeneration, nAMD)	27.05.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit nAMD	Aflibercept oder Ranibizumab oder Faricimab
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nutzendimension Endpunkt Variable	Effekt- schätzer	NORSE TWO
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Zeit bis zum UE, das zum Tod führte ^a	HR	NE [NE; NE] 0,6925
Morbidität		
Sehschärfe		
Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline	RR	1,8056 [1,1488; 3,0274] 0,0052
Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline	RR	1,6317 [1,1705; 2,3456] 0,0016
Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline	RR	1,3445 [1,0408; 1,7312] 0,0116
Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline	RR	1,1309 [1,0220; 1,2739] 0,0185
Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter zu Monat 11	RR	0,5393 [0,2788; 0,9896] 0,0505
Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf	MWD Hedges' g	5,606 [2,284; 8,927] 0,0010 0,4677 [0,1865; 0,7489]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Variable	Effekt- schätzer	NORSE TWO
Verträglichkeit		
<i>Auftreten von UE</i>		
UE	RR	0,9818 [0,8392; 1,1487] 0,8187
Nicht-schweres UE	RR	0,9612 [0,7822; 1,1811] 0,7067
Schweres UE	RR	1,0960 [0,5394; 2,2267] 0,8003
SUE	RR	0,8905 [0,4563; 1,7379] 0,3742
UESI (UE im Zusammenhang mit der Behandlung)	RR	2,2616 [1,0762; 4,7526] 0,0256
SUESI (SUE im Zusammenhang mit der Behandlung)	RR	2,0354 [0,1872; 22,1329] 0,5517
UE, das zum Abbruch der Studienteilnahme führte	RR	0,4071 [0,0806; 2,0552] 0,2603
Darstellung nach SOC und PT erfolgte für UE nach SOC und PT UESI nach SOC und PT	RR	Die Mehrheit der Analysen zeigt keine signifikanten statistischen Unterschiede in den Darstellungen nach SOC und PT.
Vgl. Modul 4 A, Abschnitt 4.4.2. a: Alle UE, die zum Tod führten, wurden vom Prüfarzt nicht als mit dem Studienmedikament/Studienverfahren in Zusammenhang stehend betrachtet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Ergebnisse der pivotalen RCT NORSE TWO werden als beste verfügbare klinische Evidenz dargestellt. Aufgrund der abweichenden Dosierungen in der Studie NORSE TWO (monatliche Gabe) und der in der EU zugelassenen Dosierung (monatliche Injektion in den ersten drei Monaten gefolgt von einer individualisierten Injektionsfrequenz), ist diese jedoch formal nicht geeignet, einen Zusatznutzen im Sinne der AM-NutzenV abzuleiten.

Mortalität

Bezogen auf das Anwendungsgebiet der nAMD ist die Mortalität kein Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie. Bezüglich der ausgewerteten Zeit bis zum Tod (anhand von UE, die zum Tod führten) werden keine Unterschiede zwischen Intervention und zVT festgestellt.

Morbidität

Die Wirksamkeit von Bevacizumab gamma wird vor allem anhand der Sehschärfe, gemessen als bestkorrigierte Sehschärfe anhand des BCVA-Scores, bewertet. In der NORSE TWO-Studie zeigt sich ein Vorteil gegenüber der zVT Ranibizumab bzgl. Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline (RR [95 %-KI]: 1,8056 [1,1488; 3,0274]; $p = 0,0052$). Auch bzgl. Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline zeigt Bevacizumab gamma einen Vorteil (RR [95 %-KI]: 1,6317 [1,1705; 2,3456]; $p = 0,0016$).

Verträglichkeit

Das Verträglichkeitsprofil von Bevacizumab gamma wurde im Rahmen des Studienprogrammes umfassend untersucht. Für die Sicherheitsendpunkte zeigt die Mehrheit der Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Bevacizumab gamma und der zVT Ranibizumab. Bevacizumab gamma weist ein mit Ranibizumab vergleichbar gutes Verträglichkeitsprofil auf. In der direkten Vergleichsstudie NORSE TWO bestand in der Rate unerwünschter Ereignisse kein Unterschied zwischen den Studienarmen.

Schlussfolgerungen

Die Studie NORSE TWO ist formal nicht geeignet, einen Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegbar. Dennoch ergibt sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten der NORSE TWO-Studie – basierend auf den Ergebnissen zur Sehschärfe – eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Die Zulassung von Bevacizumab gamma für die Behandlung der nAMD löst die rechtlichen Probleme der Off-Label-Anwendung von Avastin® für den Arzt und die Patienten und wird mit seiner speziellen ophthalmologischen Formulierung den hohen Qualitätsanforderungen einer IVOM gerecht. Als zugelassenes Arzneimittel zur intravitrealen Applikation enthält es nur Stoffe, die für diese Art des Eingriffs geeignet sind. Zudem erfüllt es die strengen ophthalmologischen Anforderungen bezüglich mikrobieller Reinheit.

Bevacizumab gamma stellt somit eine wertvolle Ergänzung zur bestehenden Therapielandschaft dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit nAMD	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab gamma im Vergleich zur zVT Ranibizumab werden abgeleitet und quantifiziert auf Basis der besten verfügbaren Evidenz. Hierzu werden Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit aus der Studie NORSE TWO (RCT, Evidenzstufe 1b) herangezogen. Diese Studie ist jedoch formal nicht geeignet einen Zusatznutzen im Sinne der AM-NutzenV abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegbar.

Die NORSE TWO-Studie, eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, wurde in den USA durchgeführt. Die Teilnehmer wurden über einen Zeitraum von zwölf Monaten behandelt. Die gute Studienqualität wird durch mehrere Faktoren gestützt:

- Randomisierung und Doppelverblindung: Die zufällige Zuteilung der Teilnehmer zu den Behandlungsgruppen und die Doppelverblindung (Verblindung von Teilnehmern und Prüfern) tragen zur Minimierung von Verzerrungen bei und erhöhen die interne Validität der Studie.
- Multizentrische Durchführung: Die Studie wurde an 39 verschiedenen Standorten durchgeführt, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse erhöht und eine breitere Repräsentativität der Population sicherstellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Angemessene Stichprobengröße: Mit 228 Teilnehmern war die Studie ausreichend dimensioniert, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen.

Die Ergebnisse der NORSE TWO-Studie liefern eine robuste Evidenzbasis für die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Die Endpunkte der NORSE TWO umfassen klinisch relevante und valide Messgrößen zur Beurteilung des Sehvermögens:

- Die Bestimmung der Sehschärfe über den BCVA-Score ist etabliert und weit verbreitet in der Bewertung von Behandlungen bei nAMD.
- Die Bewertung des Auftretens von UE erfolgte gemäß GCP und berücksichtigt indikations- und interventions-spezifische UE für eine umfassende Bewertung der Verträglichkeit.

Die NORSE TWO-Studie bietet eine hochwertige Evidenz (Evidenzstufe 1b) für die Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels Bevacizumab gamma

Aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten der NORSE TWO-Studie ergibt sich – basierend auf den Ergebnissen zur Sehschärfe (Verbesserung um ≥ 15 und ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11) eine gute Wirksamkeit. Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte zeigen die generelle Verträglichkeit des Arzneimittels.

Unter Berücksichtigung der in Modul 4A, Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise wird die Ergebnissicherheit der Aussagen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit als „Hinweis“ eingeschätzt.

Die vorliegenden Daten weisen keine nachgewiesenen Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen auf, die die Bewertung beeinflussen könnten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die nAMD ist eine chronische und progrediente Augenerkrankung, die durch das Wachstum neuer, instabiler Blutgefäße in und unter der Netzhautmitte (Makula) charakterisiert ist. Die Makula ist für das scharfe, zentrale Sehen verantwortlich, und ihre Beeinträchtigung führt zu erheblichen Sehverlusten und Beeinträchtigungen der Lebensqualität.

Typische Symptome der nAMD umfassen verzerrtes Sehen (Metamorphopsien), verschwommenes Sehen und zentrale Gesichtsfeldausfälle (Skotome). Diese Symptome erschweren alltägliche Aktivitäten wie Lesen, Erkennen von Gesichtern und Autofahren.

Die Zielpopulation für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel umfasst alle erwachsenen Patienten mit einer diagnostizierten nAMD. Diese Patientengruppe benötigt eine frühzeitige und effektive Therapie, um die Progression der Erkrankung zu verlangsamen und den Verlust der Sehschärfe zu minimieren. Die frühzeitige Diagnose und Behandlung sind entscheidend, um die Sehkraft zu erhalten und die Lebensqualität zu verbessern.

Die Behandlungsmöglichkeiten zielen darauf ab, die abnormale Gefäßneubildung zu hemmen und die damit verbundenen Komplikationen wie Blutungen und Ödemformationen zu reduzieren. Durch die gezielte Therapie können die Patienten ihre Sehfähigkeit stabilisieren und teilweise verbessern, was ihre Unabhängigkeit und Lebensqualität unterstützt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die nAMD ist eine chronische, fortschreitende Erkrankung, die unbehandelt zu schwerwiegenden Seheinschränkungen bis hin zur Erblindung führen kann. Derzeit basieren die Therapieempfehlungen in Deutschland hauptsächlich auf intravitrealen Injektionen von VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab. Diese

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapien erfordern regelmäßige Kontrollen und oft langjährige Behandlungsregime, um die Sehfähigkeit der Patienten so lange wie möglich zu erhalten.

Bevacizumab gamma, die ophthalmologische Formulierung des rekombinanten, humanisierten monoklonalen Antikörpers Bevacizumab, zielt darauf ab, den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der nAMD zu decken. Bevacizumab bindet und neutralisiert VEGF-A, was die angiogene Aktivität reduziert und somit die Neovaskularisierung minimiert. Ursprünglich zur intravenösen Behandlung von onkologischen Erkrankungen entwickelt, wird Bevacizumab (Avastin[®]) bereits außerhalb der Zulassung (Off-Label) zur Behandlung von nAMD eingesetzt. Es gibt jedoch erhebliche Nachteile bei der Off-Label-Anwendung, wie der nicht vorhandenen Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers nach § 84 AMG, sowie Haftungsrisiken der behandelnden Ärzte. Mit der Zulassung von Bevacizumab gamma als spezifische ophthalmologische Formulierung wird diesen Risiken begegnet, indem eine sterile, applikationsfertige Lösung mit bestimmungsgemäßem Gebrauch zur intravitrealen Injektion zur Verfügung gestellt wird. Die Zulassung von Bevacizumab gamma für die Behandlung der nAMD löst die rechtlichen Probleme der Off-Label-Anwendung von Avastin[®] für den Arzt und die Patienten und wird mit seiner speziellen ophthalmologischen Formulierung den hohen Qualitätsanforderungen einer IVOM gerecht. Als zugelassenes Arzneimittel zur intravitrealen Applikation enthält es nur Stoffe, die für diese Art des Eingriffs geeignet sind. Zudem erfüllt es die strengen ophthalmologischen Anforderungen bezüglich mikrobieller Reinheit.

Outlook Therapeutics kommt damit einer langen Forderung von verschiedenen Akteuren im Gesundheitssystem nach, eine zugelassene Formulierung von Bevacizumab für die Anwendung am Auge zur Verfügung zu stellen. Die Phase-III-Studie (NORSE TWO) zeigte, dass Bevacizumab gamma bei monatlicher Verabreichung eine signifikante Verbesserung der Sehfähigkeit im Vergleich zu Ranibizumab ermöglicht. 41,7 % der Patienten verbesserten ihre Sehleistung um mindestens 15 ETDRS-Buchstaben, verglichen mit 23,1 % der Ranibizumab-behandelten Patienten (p=0,0052).

Bevacizumab gamma ist eine wirksame und gut verträgliche Alternative zu den bestehenden Therapien und erweitert somit die Behandlungsmöglichkeiten der nAMD. Es kombiniert die Therapieerfahrung der intravitrealen Off-Label-Anwendung von Avastin[®] (Bevacizumab als intravenöse Darreichungsform) und die Verträglichkeit einer zugelassenen ophthalmologischen Formulierung, an die spezifische Anforderungen für den intravitrealen Gebrauch gestellt werden. Die Behandlung von nAMD mit Bevacizumab wird dadurch verbessert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit nAMD	294.953 (85.522 bis 504.384)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit nAMD	Erwachsene mit nAMD	Zusatznutzen nicht belegt.	294.953 (85.522 bis 504.384)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit nAMD	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 3.095,52 (Min.), 13.799,40 (Max.) <u>Folgejahr:</u> 0,00 (Min.), 13.799,40 (Max.)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit nAMD	Aflibercept (Eylea [®]),	Erwachsene mit nAMD	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 6.927,18 (Min.), 8.908,48 (Max.) <u>Folgejahr:</u> 0,00 (Min.), 7.635,84 (Max.)
		Faricimab (Vabysmo [®])		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 6.159,48 (Min.), 10.302,21 (Max.) <u>Folgejahr:</u> 3.387,72 (Min.), 7.444,49 (Max.)
		Ranibizumab (Ranivisio [®])		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 8.747,34 (Min.), 16.412,76 (Max.) <u>Folgejahr:</u> 0,00 (Min.), 16.412,76 (Max.)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Datenstand: 01.03.2025 Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachstehenden Angaben wurden der FI zu Bevacizumab gamma (Lytenava™) entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der FI)

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

Dosierung

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

Dauer der Anwendung und Dosisanpassung

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

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Nierenfunktionsstörung***

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

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

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

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

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der FI)

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

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

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

Reaktionen im Zusammenhang mit der intravitrealen Injektion

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

Anstieg des Augeninnendrucks

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

Beidseitige Behandlung

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

Immunogenität

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

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

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

Aussetzung der Behandlung

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

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

Einriss des retinalen Pigmentepithels

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

Rhegmatogene Netzhautablösung oder Makulalöcher

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

Systemische Wirkungen nach intravitrealer Anwendung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

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

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

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1. Bereiten Sie die intravitreale Injektion mit den folgenden empfohlenen, im Handel erhältlichen Medizinprodukten für den einmaligen Gebrauch vor (nicht enthalten):
 - Sterile 5- μ m-Filternadel, 18 Gauge \times 1½ Zoll (Mikrofilter aus Acryl-Copolymer; Nadel aus Polycarbonat/Edelstahl 304 oder Äquivalent)
 - Sterile silikonfreie 1-ml-Spritze mit Markierung zur Abmessung von 0,05 ml (Polypropylen/Polyethylen oder Äquivalent)
 - Sterile Injektionsnadel, 30 Gauge \times ½ Zoll (Polypropylen/Edelstahl oder Äquivalent)
 - Alkoholtupfer
2. Desinfizieren Sie vor der Entnahme die Außenfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche.
3. Setzen Sie die 5- μ m-Filternadel unter Anwendung eines aseptischen Verfahrens auf die 1-ml-Spritze auf.
4. Drücken Sie die Filternadel durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche und stellen Sie sicher, dass die Spitze der Nadel in der Lytenava™-Lösung verbleibt, um die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Luftblasen zu verringern.
5. Ziehen Sie den Inhalt von Lytenava™ auf, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis in der Spritze vorbereitet werden kann. Dabei ist die Durchstechflasche aufrechtstehend zu halten und leicht zu neigen, um die Entnahme einer ausreichenden Menge zu erleichtern.
6. Achten Sie darauf, dass der Spritzenkolben beim Aufziehen von Lytenava™ ausreichend zurückgezogen wird, um die Entnahme einer ausreichenden Menge für die Vorbereitung einer 0,05-ml-Injektion zu gewährleisten.
7. Die Filternadel muss nach Entnahme des Inhalts der Durchstechflasche entsorgt werden und darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.
8. Bringen Sie eine sterile Injektionsnadel mit 30 Gauge \times ½ Zoll fest an der Spritze an, indem Sie sie fest auf den Spritzenansatz schrauben. Entfernen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe, indem Sie sie gerade abziehen. Wischen Sie die Nadel zu keinem Zeitpunkt ab.
9. Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel nach oben zeigt. Wenn Luftblasen vorhanden sind, klopfen Sie vorsichtig mit Ihrem Finger gegen die Spritze, bis die Luftblasen nach oben steigen.
10. Halten Sie die Spritze auf Augenhöhe und schieben den Spritzenkolben vorsichtig vor, bis die Spitze des Spritzenkolbens auf einer Höhe mit der Linie der 0,05-ml-Markierung der Spritze liegt.

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