

Bevacizumab gamma (neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-57

Version: 1.0

Stand: 29.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2055

DOI: 10.60584/A25-57

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Bevacizumab gamma (neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.04.2025

Interne Projektnummer

A25-57

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-57>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bevacizumab gamma (neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-57>.

Schlagwörter

Bevacizumab, Makuladegeneration, Nutzenbewertung

Keywords

Bevacizumab, Macular Degeneration, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Tobias Effertz
- Lukas Gockel
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Veronika Schneck
- Dorothea Sow
- Corinna ten Thoren
- Yvonne Zens

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Bevacizumab gamma wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bevacizumab gamma gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.13
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
I 6 Literatur	I.15
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.18

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bevacizumab gamma	I.5
Tabelle 3: Bevacizumab gamma – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bevacizumab gamma	I.8
Tabelle 5: Bevacizumab gamma – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
BCVA	Best corrected visual Acuity
CNV	chorioidale Neovaskularisation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bevacizumab gamma gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bevacizumab gamma im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (AMD).

Bei Bevacizumab gamma handelt es sich um den Wirkstoff Bevacizumab in einer an die ophthalmologische Anwendung angepassten Darreichungsform.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bevacizumab gamma

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration	Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 fett markiert. b. 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. AMD: altersbedingte Makuladegeneration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Dossier des pU potenziell inhaltlich unvollständig – potenziell relevante Studien mit Bevacizumab ohne Begründung ausgeschlossen

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden 5 potenziell relevante RCTs für einen Vergleich von Bevacizumab gegenüber der vom pU gewählten Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab identifiziert. Dies sind die Studien GEFAL, LUCAS, MANTA, CATT und IVAN. Es handelt sich dabei um Studien mit intravitrealer Applikation des Arzneimittels Avastin. Avastin ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen und gemäß Fachinformation eine intravenöse Darreichungsform von Bevacizumab. Der pU identifiziert diese Studien ebenfalls, schließt sie jedoch aus, ohne den Ausschluss weiter zu begründen und ohne die mögliche Übertragbarkeit der Studienergebnisse mit Avastin auf die vorliegende Fragestellung zu adressieren. Er gibt lediglich an, dass als Intervention ausschließlich Bevacizumab gamma eingeschlossen wurde und dass bei Gabe von Avastin außerhalb der Zulassung die Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund „Intervention (Avastin)“ ausgeschlossen wurden. Ob aufgrund dieses Vorgehens weitere potenziell relevanten Studien durch den pU im Rahmen der bibliografischen Recherche ausgeschlossen wurden, wurde nicht überprüft.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Bevacizumab gamma wurde durch die Anpassung der Packungsgröße und des Puffersystems speziell für die intravitreale Applikation formuliert. Diese Anpassungen sprechen jedoch nicht per se gegen ein Heranziehen von Studien mit Bevacizumab für die Nutzenbewertung von Bevacizumab gamma. 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 Dosierung von Bevacizumab bzw. Ranibizumab ermöglichen.

Das Dossier des pU ist aufgrund des Ausschlusses von Studien mit Bevacizumab (Avastin) potenziell inhaltlich unvollständig.

Vorgehen des pU in Bezug auf die Studien NORSE TWO und NORSE ONE sachgerecht

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Bevacizumab gamma. Zur Beschreibung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab gamma stellt der pU in seinem Dossier die Ergebnisse der Studie NORSE TWO, ergänzt um die Ergebnisse der Studie NORSE ONE, als beste verfügbare Evidenz dar. Er zieht jedoch beide Studien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens heran und begründet dies mit der von der Zulassung abweichenden Dosierung von Bevacizumab gamma in den Studien. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht, da in beiden Studien sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm die Wirkstoffe nach einem

feststehenden Dosierungsschema verabreicht wurden, ohne eine individuelle Anpassung des Behandlungsintervalls entsprechend den Angaben der Fachinformationen zu ermöglichen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bevacizumab gamma gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Bevacizumab gamma.

Tabelle 3: Bevacizumab gamma – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration	Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 fett markiert. b. 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. AMD: altersbedingte Makuladegeneration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bevacizumab gamma im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (AMD).

Bei Bevacizumab gamma handelt es sich um den Wirkstoff Bevacizumab in einer an die ophthalmologische Anwendung angepassten Darreichungsform.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bevacizumab gamma

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration	Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 fett markiert. b. 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. AMD: altersbedingte Makuladegeneration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Bevacizumab (Stand zum 05.03.2025)
- bibliografische Recherche zu Bevacizumab (letzte Suche am 05.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Bevacizumab (letzte Suche am 06.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Bevacizumab (letzte Suche am 05.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Bevacizumab (letzte Suche am 22.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Recherchen des pU sind generell geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Allerdings verwendet der pU bei der Selektion das nicht sachgerechte Ausschlusskriterium „Intervention (Avastin)“ und schließt damit potenziell relevante Studien aus. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Dossier des pU potenziell inhaltlich unvollständig – potenziell relevante Studien mit Bevacizumab ohne Begründung ausgeschlossen

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 [2], LUCAS [3], MANTA [4], CATT [5] und IVAN [6]. Dies sind Studien mit intravitrealer Applikation des Arzneimittels Avastin. Avastin ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen und gemäß Fachinformation eine intravenöse Darreichungsform von Bevacizumab. Der pU identifiziert diese Studien ebenfalls, schließt sie jedoch aus, ohne den Ausschluss weiter zu begründen und ohne die mögliche Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die vorliegende Fragestellung zu adressieren. Er gibt lediglich in einer Tabelle im Anhang 4-D1 des Moduls 4 A an, dass als Intervention ausschließlich Bevacizumab gamma eingeschlossen wurde und dass bei Gabe von Avastin außerhalb der Zulassung die Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund „Intervention (Avastin)“ ausgeschlossen wurden [7]. Ob aufgrund dieses Vorgehens weitere potenziell relevanten Studien durch den pU im Rahmen der bibliografischen Recherche ausgeschlossen wurden, wurde nicht überprüft.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Bevacizumab gamma wurde durch die Anpassung der Packungsgröße und des Puffersystems speziell für die intravitreale Applikation formuliert.

Diese Anpassungen sprechen jedoch nicht per se gegen ein Heranziehen von Studien mit Bevacizumab für die Nutzenbewertung von Bevacizumab gamma. 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 [8].

Das Dossier des pU ist aufgrund des Ausschlusses von Studien mit Bevacizumab (Avastin) potenziell inhaltlich unvollständig.

Vorgehen des pU in Bezug auf die Studien NORSE TWO und NORSE ONE sachgerecht

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Bevacizumab gamma. Zur Beschreibung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab gamma stellt der pU in seinem Dossier die Ergebnisse der Studie NORSE TWO [9], ergänzt um die Ergebnisse der Studie NORSE ONE [10], als beste verfügbare Evidenz dar. Er zieht jedoch beide Studien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens heran und begründet dies mit der von der Zulassung abweichenden Dosierung von Bevacizumab gamma in den Studien. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Dies wird im Folgenden erläutert.

Fehlende Berücksichtigung einer individuellen Therapieanpassung

Bei der Studie NORSE TWO handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (≥ 50 Jahre) mit aktiver primärer subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) sekundär zu einer AMD. Es wurden insgesamt 228 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und den beiden Studienarmen im Verhältnis 1:1 randomisiert zugeteilt. Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten 1,25 mg Bevacizumab gamma als monatliche intravitreale Injektion für bis zu 12 Monate. Im Vergleichsarm bestand die Behandlung aus 0,5 mg Ranibizumab als monatliche intravitreale Injektion für 3 Monate, gefolgt von 2 zusätzlichen intravitrealen Injektionen an Tag 150 und Tag 240, sowie Scheininjektionen an den Terminen, an denen keine Ranibizumab-Gabe geplant war. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben im Best corrected visual Acuity (BCVA)-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten. Zudem wurden weitere Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erfasst.

Bei der Studie NORSE ONE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (≥ 50 Jahre) mit aktiver primärer oder

rezidivierender subfovealer CNV sekundär zu einer AMD. Im Gegensatz zur NORSE TWO-Studie war eine Anti-VEGF-Therapie vor Studienbeginn erlaubt. Die Zuteilung der insgesamt 61 Patientinnen und Patienten auf die beiden Studienarme erfolgte randomisiert im Verhältnis 1:1. Die Behandlung mit Bevacizumab gamma bzw. Ranibizumab entsprach der in der Studie NORSE TWO. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten. Zudem wurden weitere Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erfasst.

Gemäß den Fachinformationen von Bevacizumab gamma [11] und Ranibizumab [12] soll eine individuelle Therapieanpassung erfolgen. Für Bevacizumab gamma soll die Therapie mit einer Injektion pro Monat begonnen und fortgeführt werden, 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. Hierfür können 3 oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen erforderlich sein. Anschließend soll das Behandlungsintervall in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität individuell angepasst werden. Wenn die Patientin oder der Patient von einer Fortsetzung der Behandlung nicht profitiert, soll das Arzneimittel abgesetzt werden [11]. Bei Ranibizumab können ebenfalls 3 oder mehr monatliche Injektionen bis zum Erreichen der maximalen Sehschärfe bzw. dem Ausbleiben von Anzeichen einer Krankheitsaktivität erforderlich sein. Anschließend soll das initiale monatliche Behandlungsintervall auf Basis der Krankheitsaktivität angepasst und gegebenenfalls unterbrochen werden. Werden Patientinnen und Patienten z. B. entsprechend einem Treat-and-Extend-Schema behandelt, kann das Behandlungsintervall, abhängig von der Krankheitsaktivität, je Visite um maximal 2 Wochen individuell verlängert werden, bis Anzeichen einer Krankheitsaktivität oder Visusbeeinträchtigung zurückkehren und eine erneute Verkürzung des Intervalls nötig wird [12].

In den Studien NORSE TWO und NORSE ONE wurden die Wirkstoffe in beiden Studienarmen nach einem feststehenden Dosierungsschema verabreicht, ohne eine individuelle Anpassung des Behandlungsintervalls zu ermöglichen. Durch die fehlende Berücksichtigung einer in der Fachinformation vorgesehenen individuellen Therapieanpassung sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm ist ein relevanter Einfluss auf das Behandlungsergebnis möglich. Gemäß der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft e. V. und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V. sind konsequente Kontrolluntersuchungen und eine Optimierung der individualisierten Therapie nach dem Grundsatz „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ entscheidend, wobei die Adhärenz der Patientinnen und Patienten von zentraler Bedeutung ist [13]. Die Studien NORSE TWO und NORSE ONE sind somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Unterschiede zwischen den Dosierungsschemata in den beiden Studienarmen

Zusätzlich zu den beschriebenen Abweichungen von der jeweiligen Fachinformation, sind auch die Dosierungsschemata in den beiden Studienarmen nicht vergleichbar. Während die Gabe im Bevacizumab gamma-Arm über die gesamte Dauer der Studien monatlich erfolgte, wurde Ranibizumab lediglich in den ersten 3 Monaten monatlich verabreicht. Anschließend erfolgte nur noch eine 2-malige Gabe, an Tag 150 und Tag 240. Diese Unterschiede zwischen den Dosierungsschemata führen potenziell zu einer Ungleichheit zwischen den beiden Studienarmen.

Zusammenfassung

Die Studienselektion des pU ist aufgrund des nicht weiter begründeten Ausschlusskriteriums „Intervention (Avastin)“ nicht sachgerecht und das Dossier des pU ist aufgrund dessen potenziell inhaltlich unvollständig. Die Relevanz der 5 als potenziell relevant identifizierten Studien wurde nicht abschließend geprüft. Grundsätzlich handelt es sich jedoch im Unterschied zu den Zulassungsstudien des pU (NORSE ONE/TWO) um Studien, welche (mindestens in Teilpopulationen) die in den Fachinformationen vorgegebene Individualisierung der Dosierung von Bevacizumab gamma bzw. Ranibizumab ermöglichen.

Das Vorgehen des pU in Bezug auf NORSE ONE die Studien NORSE TWO ist sachgerecht. Die Studien sind aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der in den Fachinformationen vorgesehenen individuellen Therapieanpassung im Studiendesign nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Bevacizumab gamma bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bevacizumab gamma im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Bevacizumab gamma im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Bevacizumab gamma – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration	Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 fett markiert. b. 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. AMD: altersbedingte Makuladegeneration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Hospices Civils de Lyon. French Evaluation Group Avastin Versus Lucentis (GEFAL) [online]. 2019 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01170767>.
3. Oslo University Hospital. LUCAS (Lucentis Compared to Avastin Study) (LUCAS) [online]. 2015 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01127360>.
4. Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery. Manta Study: Avastin Versus Lucentis in Age Related Macular Degeneration (MANTA) [online]. 2010 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00710229>.
5. University of Pennsylvania. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials: Lucentis-Avastin Trial [online]. 2017 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00593450>.
6. Belfast Health and Social Care Trust, Queen's University Belfast, Research and Regional Services. A randomised control trial of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN) [online]. [Zugriff: 04.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001281-33.
7. Outlook Therapeutics. Bevacizumab gamma (Lytenava); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A. 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1212/#dossier>].
8. European Medicines Agency. Lytenava; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytenava-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. Rahhal FM, Hu A, Humayun M et al. ONS-5010 (bevacizumab-vikg) Safety and Efficacy in Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration. Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging Retina 2024. <https://doi.org/10.3928/23258160-20240924-01>.
10. Outlook Therapeutics. A Clinical Effectiveness Study Examining the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects With Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD) [online]. 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03844074>.
11. Outlook Therapeutics. Fachinformation Lytenava 25 mg/ml Injektionslösung. 01.2025.

12. Novartis Pharma. Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung [online]. 02.2023 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

13. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Ophthalmologie 2023; 120(2): 169-177.
<https://doi.org/10.1007/s00347-022-01773-6>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Macular Degeneration [Condition or disease] AND Bevacizumab OR ONS-5010 [Intervention/Treatment]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Bevacizumab* OR ONS-5010 OR (ONS 5010) OR ONS5010) AND (macular degeneration*)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Macular Degeneration [Contain all of these terms] AND Bevacizumab, ONS-5010, ONS5010 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.

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 periokularen Infektionen. Aktive intraokuläre Entzündung.

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

Rückverfolgbarkeit

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

Reaktionen im Zusammenhang mit der intravitrealen Injektion

Intravitreale Injektionen wurden mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung und Netzhautablösung/-rissen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 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 intra-vitrealen Injektion und der damit verbundenen Augenuntersuchung einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten dürfen erst dann wieder Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, wenn diese vorübergehenden Sehstörungen abgeklungen sind.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der FI)

- *Im Kühlschrank aufbewahren (2° C – 8° C).*
- *Nicht einfrieren.*

- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 12 Stunden außerhalb des Kühlschranks bei einer Temperatur unter 25°C aufbewahrt werden.

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

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

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

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

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

1. Bereiten Sie die intravitreale Injektion mit den folgenden empfohlenen, im Handel erhältlichen Medizinprodukten für den einmaligen Gebrauch vor (nicht enthalten):

- Sterile 5-µm-Filternadel, 18 Gauge × 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 × ½ Zoll (Polypropylen/Edelstahl oder Äquivalent)
- Alkoholtupfer

2. Desinfizieren Sie vor der Entnahme die Außenfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche.

- 3. Setzen Sie die 5-µm-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 × ½ Zoll fest an der Spritze an, indem Sie sie fest auf den Spritzenansatz schrauben. Entfernen Sie vorsichtig die Nadel-schutzkappe, 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.“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.10	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.16
II 4 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHS	Gutenberg Health Studie
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration (AMD) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Bevacizumab gamma [1]. Demnach wird Bevacizumab gamma angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) AMD.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU legt dar, dass Bevacizumab bisher lediglich Off-Label zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) AMD eingesetzt werden konnte und mit der nun erteilten Zulassung für die Behandlung der neovaskulären (feuchten) AMD haftungsrechtliche Nachteile der Off-Label-Behandlung behoben werden. Der pU führt weiter aus, dass das Arzneimittel darüber hinaus – anders als zuvor – nun erstmals in einer Formulierung vorliege, die den ophthalmologischen Anforderungen gerecht werden.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] ^a	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
	Ausgangsbasis: Deutsche Bevölkerung im Jahr 2025		84 756 900
1	Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD (Obergrenze): Routinedatenanalyse für das Jahr 2023	0,669	566 869
2	Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD (Untergrenze): Prävalenz für das Jahr 2023 aus dem Nutzenbewertungsverfahren von Brolucizumab	0,113	96 117
3	Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD in der GKV	88,98	294 953 ^b (85 522–504 385)
a. Die Berechnungen des pU erfolgten mit ungerundeten Werten. Für die Patientenzahl der einzelnen Schritte gibt der pU gerundete Ergebnisse an. b. arithmetisches Mittel aus Ober- und Untergrenze GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD (Obergrenze)

Für die Ermittlung der Obergrenze der neovaskulären AMD in Deutschland legt der pU eine Auswertung zugrunde, die auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) beruht. Gemäß dem Bericht zur Routinedatendatenanalyse [2] greift diese auf Daten von etwa 4 Millionen Versicherten aus etwa 50 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland zurück und entspricht in den Merkmalen Alter, Geschlecht und räumliche Abdeckung der Struktur der Bevölkerung in Deutschland.

In einem retrospektiven Studiendesign wurden aus dieser Datenbank alle Personen identifiziert, die zwischen dem 01.04.2022 und dem 31.12.2023 kontinuierlich beobachtbar waren (n = 3 939 642) sowie von diesen diejenigen selektiert, die am 31.12.2023 ein Mindestalter von 18 Jahren aufwiesen (n = 3 324 479). Hieraus wurden Personen als innerhalb der Zielpopulation identifiziert, wenn eines der beiden folgenden Aufgreifkriterien erfüllt war:

- 1) mindestens 1 stationäre primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose H35.30 (Altersbedingte feuchte Makuladegeneration) gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM) im Zeitraum vom 01.01.2023 bis 31.12.2023 oder
- 2) mindestens 1 gesicherte ambulante Diagnose H35.30 (Altersbedingte feuchte Makuladegeneration) gemäß ICD-10-GM im Zeitraum vom 01.01.2023 bis 31.12.2023. Zur Bestätigung der Diagnose musste eine 2. Diagnose entweder im gleichen Kalenderjahr oder in den 3 vorangegangenen Quartalen vorliegen.

Aus dem zur Verfügung gestellten Bericht [2] geht hervor, dass so $n = 26\,349$ Erwachsene mit neovaskulärer AMD identifiziert wurden und somit eine Prävalenz von 669 je 100 000 Personen hergeleitet.

Der pU multipliziert diese mit dem vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2025 vorausberechneten Bevölkerungsstand von 84 756 900 Personen [3]. Er basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (Auswirkungen einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos). So ergibt sich die vom pU im Dossier dokumentierte Anzahl von 566 869 Personen mit neovaskulärer AMD im Jahr 2025.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD (Untergrenze)

Der pU greift auf die Untergrenze von 94 642 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aus dem Nutzenbewertungsverfahren von Brolucizumab im selben Anwendungsgebiet zurück [4]. Unter Zugrundelegung eines Bevölkerungsstandes von 83 456 045 Personen zum 31.12.2023 [5] leitet der pU eine Prävalenz von 113,40 je 100 000 Personen ab.

Analog dem Vorgehen zur Bestimmung der Obergrenze ergibt sich aus der Multiplikation dieser für das Jahr 2023 berechneten Prävalenz mit dem vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2025 vorausberechneten Bevölkerungsstand von 84 756 900 Personen die vom pU im Dossier dokumentierte Anzahl von 96 117 Personen mit neovaskulärer AMD im Jahr 2025 als Untergrenze.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD in der GKV

Durch die jeweilige Multiplikation der Ober- und Untergrenze mit einem GKV-Anteil von 88,98 % unter den Betroffenen im Jahr 2023 [5,6] berechnet der pU eine Spanne von 504 384 bis 85 522 Personen mit einer neovaskulären AMD in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025. Darüber hinaus ermittelt der pU einen arithmetischen Mittelwert in Höhe von 294 953 Personen mit einer neovaskulären AMD in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 und ordnet diesen als plausibelsten anzunehmenden Wert ein.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Zielgruppe ist jeweils nicht in allen Schritten nachvollziehbar im Dossier dargelegt. Unter Hinzuziehung der mit dem Dossier zur Verfügung gestellten Excel-Tabelle [7] sowie des Berichts zur Routinedatenanalyse [2] sind diese jedoch rekonstruierbar und in der Folge rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe werden nachstehend erläutert.

Zu Schritt 1: Prävalenz der neovaskulären AMD im Jahr 2023

Der pU geht von einer Überschätzung der ermittelten Obergrenze auf Basis der Routinedatenanalyse aus und begründet diese mit einer Fehlerfassung von Früh- und Intermediärformen der AMD unter dem als Aufgreifkriterium verwendeten ICD-10-GM-Code H35.30. Weiterführende Informationen zum Ausmaß eventueller Fehlklassifikationen stellt der pU allerdings nicht zur Verfügung.

Zu Schritt 2 und 4: Extrapolation auf das Jahr 2025

Das Statistische Bundesamt hat vor kurzem die ausgewiesenen Bevölkerungsstände im Rahmen des Mikrozensus 2022 nach unten korrigiert [8]. Damit kommt es zu einer geringfügigen Überschätzung bei der Hochrechnung auf das Jahr 2025 bei Hinzuziehung des vom pU genannten Bevölkerungsstandes.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Gegenüber dem Verfahren zu Faricimab zum gleichen Anwendungsgebiet [9] basiert die aktuell genutzte Routinedatenanalyse als Grundlage zur Bestimmung der Obergrenze der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf einer aktuelleren (2020 vs. 2023) sowie etwas größeren (etwa 3,5 Millionen vs. etwa 4 Millionen Versicherte) als auch repräsentativeren (aus 16 vs. etwa 50 gesetzlichen Krankenkassen) Datenbasis. Darüber hinaus wurde zur Bestimmung der Zielpopulation für die aktuelle Routinedatenanalyse ein spezifischeres Aufgreifkriterium durch den ICD-10-GM-Code H35.30 verwendet („Altersbedingte feuchte Makuladegeneration“ anstelle von „H35.3 Degeneration der Makula und des hinteren Poles“). Die Angabe einer Spanne im aktuellen Verfahren ist dennoch für die Schätzung der GKV-Zielpopulation grundsätzlich angemessen und trägt damit möglichen Unsicherheiten im Zuge einer Routinedatenanalyse Rechnung.

Die vom pU für die Bewertung von Faricimab bereit gestellte Schätzung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation belief sich auf 378 514 bis 379 677 Personen mit einer neovaskulären AMD [9]. Genauso wie die Zahlen zur Obergrenze waren auch die Zahlen zur Untergrenze mit Unsicherheit behaftet (u. a. aufgrund des Alters der Teilnehmerinnen und Teilnehmer der hierfür zugrunde gelegten Studie). Der G-BA legte seinem Beschluss daher die als angemessener eingestufte breitere Spanne im vorangegangenen Verfahren im selben Anwendungsgebiet zum Wirkstoff Brolucizumab zugrunde [10,11]. Für Brolucizumab wird in den jeweiligen Beschlüssen eine Anzahl in Höhe von 85 200 bis 681 400 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV angegeben [12,13]. Ausgangsbasis für die Bestimmung der Obergrenze war dort die Rotterdam-Studie [14] mit 6251 Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Alter zwischen 55 und 98 Jahren aus einer lokalen niederländischen Kohorte [15]. Wie schon in der damaligen Bewertung beschrieben, kann davon ausgegangen werden, dass das Alter im vorliegenden Anwendungsgebiet wichtigster Risikofaktor ist und das Zurückgreifen auf die Daten der Rotterdam-Studie angesichts des hohen Alters der

Studienpopulation zu einer tendenziellen Überschätzung führen kann. Im Vergleich dazu deckt die Population der InGef-Datenbank in der vorliegenden Bewertung das vollständige Spektrum des Anwendungsgebietes ab.

Ausgangsbasis für die vom pU im vorliegenden Verfahren angesetzte Untergrenze aus dem Bewertungsverfahren von Brolucizumab [15] war die Gutenberg Health Studie (GHS) [16] mit 4340 Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Alter zwischen 35 und 74 Jahren aus Rheinland-Pfalz. Bei der Ermittlung der Patientenzahl mit neovaskulärer AMD wurde der Prävalenzwert der GHS auf die bundesdeutsche Bevölkerung übertragen und die Patientenzahl aufgrund der betrachteten eingeschränkten Altersgruppe als unsicher bewertet, da die Prävalenz der neovaskulären AMD mit dem Alter ansteigt.

Insgesamt ist die vom pU ermittelte Spanne trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gegenüber denen in bisherigen Verfahren vorzuziehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU extrapoliert die Fallzahl des Jahres 2023 für die Jahre 2026 bis 2030. Die dokumentierten Werte lassen keine wesentlichen Änderungen der Anzahl der Patientinnen und Patienten innerhalb der nächsten 5 Jahre erkennen.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Bevacizumab gamma	Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration	294 953 (85 522–504 384)	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne mit Unsicherheit behaftet.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Bevacizumab gamma die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Afibercept oder Faricimab oder Ranibizumab

Zu Bevacizumab gamma sowie zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für 1 Folgejahr Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten. Hierfür weist er jeweils eine Unter- und eine Obergrenze aus. Dies ist vor dem Hintergrund des laut Fachinformationen [1,17-20] jeweils möglichen patientenindividuellen Vorgehens bezüglich der Anpassung der Behandlungsintervalle plausibel.

Für Ranibizumab macht der pU Angaben für 2 unterschiedliche Präparate [19,20]. In der folgenden Bewertung wird für Ranibizumab das wirtschaftlichere Präparat berücksichtigt [20].

Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge.

II 2.1 Behandlungsdauer

Alle 4 Therapien werden mit einer Upload-Phase gemäß den Fachinformationen [1,17-20] initiiert. Bevacizumab gamma und Ranibizumab können mit 3 oder mehr monatlichen Injektionen initiiert werden, Afibercept wird mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen und Faricimab mit 3 Injektionen im Abstand von 4 Wochen (monatlich) initiiert. Je nach Krankheitsaktivität wird die Behandlung dann bei allen 4 Wirkstoffen in unterschiedlichen Intervallen fortgesetzt [1,17-20].

Der pU gibt für Bevacizumab gamma für das 1. Jahr eine Anzahl von 3 bis 12 Behandlungen und für 1 Folgejahr 0 bis 12 Behandlungen an. Gemäß der Fachinformation deutet die Kinetik der Wirksamkeit von Bevacizumab gamma darauf hin, dass anfangs 3 oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen erforderlich sein können [1]. Der pU geht auf dieser Grundlage von 3 Injektionen in der Untergrenze im 1. Behandlungsjahr aus. Die Angaben für die Obergrenze im 1. Behandlungsjahr sowie die Angaben für 1 Folgejahr sind nachvollziehbar.

Für Afibercept gibt der pU korrekt für das 1. Jahr eine Anzahl von 6 bis 7 Behandlungen und für 1 Folgejahr 0 bis 6 Behandlungen an.

Der pU gibt für Faricimab für das 1. Jahr eine Anzahl von 6 bis 9 Behandlungen und für 1 Folgejahr 3,3 bis 6,5 Behandlungen an. Dabei geht der pU für die Untergrenze von einer Upload-Phase mit 4 Behandlungen im Abstand von 4 Wochen aus, obwohl gemäß Fachinformation lediglich 3 initiale Injektionen vorgesehen sind [17]. Dies hat allerdings keine Auswirkungen auf die Gesamtzahl der Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Die Angaben des pU zu den jeweiligen Unter- und Obergrenzen sind daher nachvollziehbar.

Für Ranibizumab gibt der pU korrekt für das 1. Jahr eine Anzahl von 7 bis 12 Behandlungen und für 1 Folgejahr 0 bis 12 Behandlungen an.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von Bevacizumab gamma und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,17-20].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut pU fallen bei der Anwendung von Bevacizumab gamma, Aflibercept, Faricimab und Ranibizumab jeweils die gleichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich der Anzahl der Anwendungen pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.1). Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Anwendung sind nachvollziehbar.

Zur Berechnung der Kosten der intravitrealen Medikamenteneingabe legt der pU eine einseitige Applikation (linkes bzw. rechtes Auge) zugrunde. Darüber hinaus berücksichtigt er die Anwendung im niedergelassenen bzw. belegärztlichen Bereich als Spanne. Ebenfalls berücksichtigt der pU die unterschiedlichen Vergütungen bei der postoperativen Kontrolle als Spanne je nachdem, ob sie nach Überweisung zum konservativen Augenarzt oder durch den Operateur selbst erfolgen. Zudem geht der pU davon aus, dass die Kosten für regelmäßige Kontrolluntersuchungen nicht quantifiziert werden können, da die Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt patientenindividuell festgelegt werden. Daher schließt er diese Kosten nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten ein.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich auch in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt folgende Jahrestherapiekosten:

- Bevacizumab gamma: 3095,52 € bis 13 799,40 € für das 1. Jahr und 0 € bis 13 799,40 € für 1 Folgejahr
- Aflibercept: 6927,18 € bis 8908,48 € für das 1. Jahr und 0 € bis 7635,84 € für 1 Folgejahr
- Faricimab: 6159,48 € bis 10 302,21 € für das 1. Jahr und 3387,72 € bis 7440,49 € für 1 Folgejahr
- Ranibizumab: 8747,34 € bis 16 412,76 € für das 1. Jahr und 0 € bis 16 412,76 € für 1 Folgejahr

Die Jahrestherapiekosten für Bevacizumab gamma und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten jeweils Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Bevacizumab gamma sind die angegebenen Jahrestherapiekosten in der Untergrenze im 1. Jahr sowie in den Obergrenzen im 1. Jahr als auch in 1 Folgejahr unterschätzt, da die Kosten für das Arzneimittel höher liegen als vom pU angegeben (siehe Abschnitt II 2.3). Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten in 1 Folgejahr ist plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Bevacizumab gamma	Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) AMD	1. Jahr: 2744,16–10 976,64 Folgejahr: 0–10 976,64	1. Jahr: 351,36–2822,76 Folgejahr: 0–2822,76	1. Jahr: 0 Folgejahr: 0	1. Jahr: 3095,52–13 799,40 Folgejahr: 0–13 799,40	Für Bevacizumab gamma sind die angegebenen Jahrestherapiekosten aufgrund der höheren Kosten für das Arzneimittel als vom pU angegeben in der Untergrenze im 1. Jahr sowie in den Obergrenzen im 1. Jahr als auch in 1 Folgejahr unterschätzt. Die Angabe zur Untergrenze der Jahrestherapiekosten in 1 Folgejahr ist plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Aflibercept	Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) AMD	1. Jahr: 6224,46–7261,87 Folgejahr: 0–6224,46	1. Jahr: 702,72–1646,61 Folgejahr: 0–1411,38	1. Jahr: 0 Folgejahr: 0	1. Jahr: 6927,18–8908,48 Folgejahr: 0–7635,84	Die Angaben des pU sind plausibel.
Faricimab	Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) AMD	1. Jahr: 5456,76–8185,49 Folgejahr: 3001,22–5911,49	1. Jahr: 702,72–2117,07 Folgejahr: 386,50–1529,00	1. Jahr: 0 Folgejahr: 0	1. Jahr: 6159,48–10 302,21 Folgejahr: 3387,72–7440,49	Die Angaben des pU sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Ranibizumab	Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) AMD	1. Jahr: 7927,50–13 590,00 Folgejahr: 0–13 590,00	1. Jahr: 819,84–2822,76 Folgejahr: 0–2822,76	1. Jahr: 0 Folgejahr: 0	1. Jahr: 8747,34–16 412,76 Folgejahr: 0–16 412,76	Die Angaben des pU sind plausibel.
a. Angaben des pU. Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge. AMD: altersbedingter Makuladegeneration; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Bevacizumab gamma. Er geht jedoch auf die Kontraindikationen für das Arzneimittel gemäß der Fachinformation [1] ein und erläutert, dass für die von ihm benannte Kontraindikation „Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstiger Bestandteile des Arzneimittels“ keine Informationen zu deren Häufigkeit vorliegen. Für die Kontraindikation „aktive oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektion bzw. bestehende intraokuläre Entzündung“ geht der pU davon aus, dass diese keinen Einfluss auf den Versorgungsanteil hat. Unabhängig davon geht der pU nicht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Bevacizumab gamma behandelt werden. Laut pU erfolgt die Behandlung überwiegend ambulant.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu den Studien NORSE ONE (ONS-5010-001) und NORSE TWO (ONS-5010-002). Der pU gibt für das vorliegende Anwendungsgebiet und die zugehörige Patientenpopulation über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0 % an.

Im Abgleich mit dem Common Technical Document wurden die ebenfalls relevanten Studien NORSE THREE (ONS-5010-003) und NORSE SEVEN (ONS-5010-007) identifiziert, zu denen der pU keine Angaben geliefert hat. Darüber hinaus wurde im Abgleich mit Modul 4 A die ebenfalls relevante Studie NORSE EIGHT (ONS-5010-008) identifiziert, zu der der pU ebenfalls keine Angaben geliefert hat.

Unter Berücksichtigung dieser 3 zusätzlich identifizierten Studien liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin unter 5 %.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Outlook Therapeutics. Fachinformation. Lytenava 25 mg/ml Injektionslösung. 01.2025.
2. Cencora. Prevalence and Incidence of Patients with wAMD and the Target Population of bevacizumab gamma in Germany - Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for bevacizumab gamma; Report. 2025.
3. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2025 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1706614768428&code=12421#abreadcrumb>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-101>.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 15.01.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2023-basis-2022.html>.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2023 (Stand: 7. Mai 2024) [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
7. Cencora. Prevalence and Incidence of Patients with wAMD and the Target Population of bevacizumab gamma in Germany - Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for bevacizumab gamma; Results Tables. 2025.
8. Statistisches Bundesamt. Gut jede vierte Person in Deutschland hat eine Einwanderungsgeschichte [online]. 2025 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2025/05/PD25_181_125.html.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Faricimab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;

Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL:

https://www.iqwig.de/download/a22-110_faricimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2025].

URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9416/2023-04-06_AM-RL-XII_Faricimab_D-886_TrG.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2025]. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5956/2023-04-06_AM-RL-XII_Faricimab_D-886_BAnz.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Brolucizumab (Neubewertung nach Fristablauf (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration)) [online]. 2024 [Zugriff: 18.06.2025]. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6578/2024-05-02_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-984_BAnz.pdf.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2025]. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4449/2020-09-03_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-514_BAnz.pdf.

14. Klein R, Meuer SM, Myers CE et al. Harmonizing the classification of age-related macular degeneration in the three-continent AMD consortium. Ophthalmic Epidemiol 2014; 21(1): 14-23. <https://doi.org/10.3109/09286586.2013.867512>.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL:

https://www.iqwig.de/download/a20-23_brolucizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.

16. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014; 252(9): 1403-1411. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2591-9>.
17. Roche Registration. Fachinformation Vabysmo 120 mg/ml Injektionslösung. 12.2024.
18. Bayer. Fachinformation Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. 12.2024.
19. Novartis Europharm. Fachinformation Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung. 02.2023.
20. Midas Pharma. Fachinformation Ranivisio 10 mg/ml Injektionslösung. 08.2023.