

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Bevacizumab
Bekannter Wirkstoff mit neuem
Unterlagenschutz: Neovaskuläre
altersabhängige Makuladegeneration**

Berlin, den 22. August 2025

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Bevacizumab (Bekannter Wirkstoff mit
neuem Unterlagenschutz: Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2055,
neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration

Auftrag: A25-57, Version 1.0, Stand: 29.07.2025

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8662/2025-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bevacizumab_D-1192.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2025-05-01-D.1192

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1212/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingeschlossene Studien.....	5
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	6
Endpunkte.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative Erkrankung der Retina im Bereich der Makula, bei der sich Stoffwechselprodukte („Drusen“) zwischen retinalem Pigmentepithel (RPE) und Bruch-Membran ablagern. Die gestörte Versorgung des RPE führt zu einer langsam progredienten Sehverschlechterung. Im Verlauf entwickelt sich bei etwa 10–15 % der Betroffenen eine neovaskuläre AMD (nAMD, auch als exsudative oder „feuchte“ AMD bezeichnet). Bei der nAMD kommt es häufig zu einer rasch fortschreitenden Sehverschlechterung aufgrund von vaskulären Leckagen der choroidalen Neovaskularisation (CNV) in Form von Retinaödemen und Einblutungen.

Arzneimittel

Bevacizumab gamma ist seit dem 27.05.2024 zugelassen für Patientinnen und Patienten mit nAMD.

Bei nAMD führen Hypoxie und Entzündungsprozesse in der Retina zur Ausschüttung von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Bevacizumab gamma ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G-(IgG)-Antikörper, der an VEGF-A bindet und dessen Interaktion mit VEGF-Rezeptoren verhindert. Hierdurch sollen Neovaskularisation und vaskuläre Leckagen vermindert werden.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Bevacizumab gamma wird bewertet bei Patientinnen und Patienten mit nAMD. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.8]

Tabelle 1: 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 (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.

b. Die Wirkstoffe der bestimmten ZVT kommen sowohl für Patientinnen und Patienten in Frage, welche erstmals eine Behandlung ihrer neovaskulären (feuchten) AMD erhalten, als auch im Sinne eines Wechsels für mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelte Patientinnen und Patienten nach unzureichendem Ansprechen auf die bestehende anti-VEGF-Therapie.

AMD: altersbedingte Makuladegeneration; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Für den deutschen Versorgungskontext maßgeblich ist die Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA) (1). Laut dieser Stellungnahme ist die intravitreale Gabe von VEGF-Inhibitoren der etablierte Therapiestandard bei nAMD. Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab werden als vergleichbar wirksam bezüglich des Visus angesehen. Bei der Auswahl des Wirkstoffs ist laut DOG/RG/BVA das Sicherheitsprofil zu beachten, insbesondere das unter Brolucizumab erhöhte Risiko für intraokulare Entzündungen. In der HTA-Bewertung von NICE (2) wird Brolucizumab aufgrund seines Nebenwirkungsprofils nicht als Erstlinientherapie der nAMD eingeordnet. Dies entspricht der durch den G-BA festgelegten ZVT.

VEGF-Inhibitoren sollen laut DOG/RG/BVA initial dreimal in vierwöchentlichen Abständen appliziert werden. Nach Einschätzung der DOG/RG/BVA werden im Versorgungsalltag anschließend keine festen Behandlungsintervalle angewendet, da diese mit dem Risiko einer Übertherapie verbunden sind, die den Patienten unnötig belastet und die Häufigkeit von Komplikationen erhöht (insbesondere die Endophthalmitisgefahr). Im Rahmen einer individualisierten Behandlungsstrategie wird entweder nur bei Aktivitätszeichen behandelt (pro re nata) oder die Behandlungsintervalle werden in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität modifiziert (treat and extend). Zeichen der Krankheitsaktivität sind unter anderem ein Neuauftreten oder eine Zunahme von subretinaler Flüssigkeit, gegebenenfalls in Kombination mit einer weiteren Minderung des bestkorrigierten Visus (siehe Stellungnahme DOG/RG/BVA S. 14 f.). Die durch die DOG/RG/BVA empfohlene, individualisierte Therapie entspricht der Zulassung von Ranibizumab, Aflibercept und Faricimab (3–5).

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht als hauptsächliche Evidenzquelle die Studie **NORSE TWO** heran, in die Erwachsene ≥ 50 Jahre mit aktiver subfovealer CNV sekundär zu einer AMD eingeschlossen wurden. Aufgrund strenger Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich okulärer Vorerkrankungen und Vortherapien ist der untersuchte Patientenkreis kleiner als die laut Fachinformation behandelbare Patientengruppe (Ein- und Ausschlusskriterien siehe Dossier pU Modul 4A, S. 189 f.). Die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) verglich über zwölf Monate 1,25 mg Bevacizumab gamma ($n = 113$) mit 0,5 mg Ranibizumab ($n = 115$). Die intravitrealen Injektionen erfolgten im Bevacizumab-gamma-Arm während der gesamten Studiendauer monatlich. Im Ranibizumab-Arm erhielten die Studienteilnehmer lediglich in den ersten drei Monaten eine monatliche Injektion, gefolgt von zwei weiteren intravitrealen Injektionen an Tag 150 und Tag 240. Um die Verblindung der Teilnehmer aufrecht zu erhalten, erfolgte an den Tagen, an denen keine Ranibizumab-Gabe geplant war, eine Scheininjektion. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach elf Monaten eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben im Best-corrected-visual-acuity-(BCVA)-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.9–10; Dossier pU, Modul 4A, S. 44–70, S. 188–213]

Die Studie **NORSE ONE** wird durch den pU nur ergänzend dargestellt, da sie bezüglich der Anzahl eingeschlossener Patienten ($n = 61$) nicht robust genug sei, um Unterschiede zwischen Intervention und Vergleichstherapie zu erkennen. Die Europäische Arzneimittel-

Agentur (EMA) folgt dieser Argumentation des pU nicht: Da die Studie NORSE ONE als Phase-III-Studie geplant war, sei sie trotz ihrer geringen Fallzahl in die Bewertung von Bevacizumab gamma einzubeziehen (siehe (6), S. 107).

Das Studiendesign von NORSE ONE und NORSE TWO stimmt weitgehend überein. Die Studien unterscheiden sich jedoch hinsichtlich des Einschlusses der mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelten Patienten: An der Studie NORSE ONE konnten Patienten sechs Wochen nach der letzten Injektion eines VEGF-Inhibitors teilnehmen, während in der Studie NORSE TWO eine früh erfolgte Protokolländerung dazu führte, dass Patienten nach vorheriger Anwendung von VEGF-Inhibitoren von der Teilnahme ausgeschlossen waren. Die Studienpopulation von NORSE TWO war deshalb in Hinblick auf VEGF-Inhibitoren überwiegend (96 %) behandlungsnaiv, während in der Studie NORSE ONE die Mehrheit der Patienten eine Vorbehandlung mit VEGF-Inhibitoren erhalten hatte (66 %). Nach Einschätzung des pU ist eine Metaanalyse der beiden Studien nicht möglich. Die zugelassene Indikation von Bevacizumab gamma umfasst allerdings sowohl Patienten mit als auch ohne Vorbehandlung mit VEGF-Inhibitoren. Aus Sicht der AkdÄ wäre deshalb eine metaanalytische Untersuchung der beiden Studien durchaus informativ.

Der pU berücksichtigt für die Nutzenbewertung keine **RCT mit einer intravitrealen Applikation von Avastin**, das bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen zugelassen ist als intravenöse Darreichungsform von Bevacizumab. Obgleich für Avastin keine Zulassung zur Therapie der AMD vorliegt, wurde es langjährig in dieser Indikation off-label eingesetzt. Durch Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools identifizierte das IQWiG fünf RCT, die Avastin bei Patienten mit AMD untersuchten (GEFAL, LUCAS, MANTA, CATT und IVAN) und nach Einschätzung des IQWiG potenziell relevant sind für die vorliegende Nutzenbewertung. Der grundsätzliche Ausschluss dieser RCT durch den pU ist auch deshalb unklar, weil die EMA im Zulassungsverfahren RCT heranzog, die die intravitreale Injektion von Avastin und Ranibizumab verglichen (CATT, IVAN, BRAMD).

Zusammenfassend schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, dass das vorgelegte Dossier des pU potenziell unvollständig ist.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Das IQWiG und der pU stimmen überein, dass die Studien NORSE ONE und NORSE TWO aufgrund der Dosierungsintervalle von Bevacizumab gamma und Ranibizumab ungeeignet für die Nutzenbewertung sind. Das Studienprotokoll sah weder bei Bevacizumab gamma noch bei Ranibizumab eine Anpassung der Dosierungsintervalle in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität vor. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsstandard ist dadurch deutlich eingeschränkt. Außerdem führen Unterschiede in den Dosierungsschemata zu einer Verzerrung zugunsten von Bevacizumab gamma: Nach dem dritten Studienmonat erfolgte die Gabe von Ranibizumab nur noch im Abstand von 90 Tagen, während Bevacizumab gamma weiterhin monatlich appliziert wurde. Die Studienmedikation wurde im Ranibizumab-Arm deutlich häufiger abgebrochen als im Bevacizumab-gamma-Arm (10 % vs. 1 %). Abbruchgrund war überwiegend eine Verschlechterung des Visus unter der Studienmedikation („fehlende Wirksamkeit“, „Erhalt einer Rettungstherapie“, „Verschlechterung des BVCA-Scores ≥ 15 Punkte“, siehe Flow-Chart Dossier pU Modul 4 A,

S. 200). Es ist deshalb davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patienten im Ranibizumab-Arm durch das vorgegebene Dosierungsschema unterversorgt war.

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass die vorgelegten Studien für die Nutzenbewertung ungeeignet sind.

[IQWiG Dossierbewertung, S. I.10–12; Dossier pU, Modul 4A, S. 65–69]

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie NORSE TWO (Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline) wurde im Bevacizumab-gamma-Arm von signifikant mehr Patienten erreicht als im Ranibizumab-Arm (42 % vs. 23 %; relatives Risiko 1,81; 95 % Konfidenzintervall 1,15–3,03; $p = 0,0052$). Wie oben erläutert, wurden Bevacizumab gamma und Ranibizumab nach dem dritten Studienmonat in deutlich unterschiedlichen Intervallen appliziert (siehe: Eignung der Studien zur Nutzenbewertung). Es ist unklar, ob der Behandlungsunterschied auch bei gleichen Dosierungsintervallen bestünde. Die Wahl des Erhebungszeitpunktes verstärkt die Ungleichheit zwischen den beiden Studienarmen zusätzlich: Die Wirksamkeitsendpunkte wurden zu Monat 11 erfasst, als die letzte Bevacizumab-gamma-Injektion 30 Tage, die letzte Ranibizumab-Injektion dagegen 90 Tage zurücklag. Der Einfluss dieses Erhebungszeitraums auf die Studienergebnisse wird von der EMA als hoch beurteilt (siehe (6), S. 110). [Dossier pU, Modul 4A, S. 70–104, Dossier pU, Modul 4A, Anhang 4G, S. 1574]

In die Studie NORSE ONE wurden im Unterschied zu NORSE TWO auch mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelte Patienten eingeschlossen. In dieser breiteren Patientenpopulation zeigte sich eine Tendenz zu einer schlechteren Wirksamkeit von Bevacizumab gamma: Unter Ranibizumab erreichten numerisch mehr Patienten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score als unter Bevacizumab gamma (21 % vs. 8 %). Aus Sicht der EMA ist das Fehlen einer positiven Tendenz in der Studie NORSE ONE eine „Quelle der Unsicherheit“ ((6), S. 107) bezüglich der Wirksamkeit von Bevacizumab gamma.

In der Studie NORSE TWO unterschied sich die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (UE) und der schwerwiegenden UE zwischen den Studienarmen nicht. Nach Einschätzung der AkdÄ spielt die erhöhte Liberation von Bevacizumab gamma aus dem Auge und damit eine potenziell größere systemische Wirkung gegenüber den molekular größeren neueren Wirkstoffen nur eine untergeordnete Rolle. Im Studienverlauf traten bei 16 % der Patienten im Bevacizumab-gamma-Arm und bei 5 % der Patienten im Ranibizumab-Arm ein UE im Zusammenhang mit der Behandlung auf. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsintervalle ist unklar, inwiefern dieser Behandlungsunterschied durch Spezifika der Arzneimittel bedingt ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die AkdÄ teilt die Einschätzung des pU und des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Bevacizumab gamma nicht belegt ist. Wie oben erläutert, legt der pU keine geeigneten Studien zur Nutzenbewertung vor. Das Dossier ist dabei potenziell inhaltlich unvollständig aufgrund des Ausschlusses der Avastin-Studien. Im Zulassungsverfahren von Bevacizumab gamma

wurden drei Avastin-Studien berücksichtigt. Laut EMA kann auch unter Einbezug dieser Studien keine Aussage zur Wirksamkeit von Bevacizumab gamma im Vergleich zu anderen VEGF-Inhibitoren getroffen werden, wenn die Anwendung zulassungskonform erfolgt („Of note, no claim regarding non-inferiority or comparability of Lytenava in efficacy to other anti-VEGFs (if administered according to label) is considered acceptable based on available data.“ (6), S. 111). [IQWiG-Dossierbewertung, S. I.13–I. 15; Dossier pU, Modul 4A, S. 116–122]

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Bevacizumab gamma bei Erwachsenen mit nAMD **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

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