

**Stellungnahme  
der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft,  
der Retinologischen Gesellschaft und  
des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands**

**Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen  
Makuladegeneration**

Stand 15.10.2022

Die therapiebedürftige neovaskuläre altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) ist durch die Anwesenheit von chorioidalen Neovaskularisationen (CNV inkl. PCV) oder retinale angiomatöse Proliferationen (RAP) mit assoziierter Exsudation charakterisiert. Diese Gefäßveränderungen werden unter dem Namen makuläre Neovaskularisation (MNV) zusammengefasst (Tab. 1) (1). Die Anti-VEGF-Therapie mittels intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM) ist der etablierte Therapiestandard bei der nAMD mit einer aktiven MNV (2-15).

Auf Grund neuer Studiendaten zu den Medikamenten und therapeutischen Strategien erfolgt eine Aktualisierung der Stellungnahme zur Anti-VEGF-Therapie der nAMD. Die nachfolgenden Kernaussagen werden im anschließenden Langtext näher ausgeführt und erläutert.

## **Kernaussagen**

### **1. Die Diagnostik zur IVOM-Indikationsstellung soll umfassen:**

Augenärztliche Untersuchung mit bestkorrigiertem Visus, Funduskopie in Mydriasis, OCT und zumindest bei der Erstindikationsstellung eine Fluoreszein-Angiographie. Dies gilt ebenso für das Partnerauge bei zeitlich versetztem Auftreten.

### **2. Wirksamkeit der Medikamente:**

Von der EMA zugelassene Originalpräparate sind Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>) (14, 15) und Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>) (14,15), sowie Brolucizumab (Beovu<sup>®</sup>) (16) und zuletzt Faricimab (Vabysmo<sup>®</sup>) (17). Als „off label“ Medikament wurde die Sicherheit von Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) untersucht. Für die zugelassenen Medikamente und „off label“ Bevacizumab ist der deutliche patientenrelevante Nutzen und die Wirksamkeit bezüglich des Visus über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren basierend auf vorliegenden Phase 3 oder Phase 3-ähnlichen Studienergebnissen im Vergleich zum unbehandelten Verlauf nachgewiesen und als vergleichbar zwischen den Medikamenten anzusehen (14, 15). Hierbei ist aufgrund des Studiendesigns allerdings meist kein direkter Wirksamkeitsvergleich zwischen den genannten Medikamenten für die üblichen Behandlungsstrategien möglich. Auch die klinische Relevanz

unterschiedlicher Therapieintervalle ist in zukünftigen Studien noch weiter zu klären. Für die Therapieentscheidung soll zudem das Sicherheitsprofil des jeweiligen Medikaments miteinbezogen werden, da besonders bei Brolucizumab intraokulare Entzündungen beobachtet wurden und für Faricimab noch keine längerfristigen Sicherheitsdaten vorliegen.

**3. Biosimilars:** In der Gruppe der VEGF-Inhibitoren sind inzwischen Biosimilars zugelassen worden (18, 19), weitere Substanzen befinden sich in der klinischen Prüfung (20). Hierbei werden die regulatorischen Vorgaben eingehalten (21). Langzeitdaten zur Sicherheit liegen nicht vor. Eine eventuelle Anwendung sollte analog der empfohlenen Anwendung der Originalpräparate erfolgen.

#### **4. Unterschiedliche Behandlungsstrategien mit gleicher Effektivität**

##### **4.1. Kriterien für die Auswahl einer Behandlungsstrategie:**

- Grundlegend ist die nAMD als eine chronisch progrediente Erkrankung mit in der Regel langjährigem Kontroll- und ggf. Therapiebedarf anzusehen.
- Therapiestudien mit hochfrequenter IVOM-Applikation zeigen die besten Visusergebnisse.
- Der Grundsatz „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ ist weiterhin korrekt. Dazu sind konsequente Kontrolluntersuchungen und frühzeitige Weiterbehandlungen über viele Jahre entscheidend.
- Unterbehandlung geht mit dem Risiko eines irreversiblen Visusverlustes infolge einer rezidivierenden Krankheitsaktivität einher.
- Für den klinischen Alltag können Therapiestrategien mit weniger IVOMs und größeren Intervallen eine geringere Belastung für die Betroffenen bedeuten und reduzieren das Endophthalmitisrisiko.

**4.2. Initiale Therapie:** Als Initialtherapie sollen drei IVOM in vierwöchentlichen Abstand appliziert werden.

**4.3. Behandlungsstrategien nach der initialen Therapie:** Eine Kontrolle des Befundes mittels bestkorrigiertem Visus, OCT und Funduskopie soll nach dem initialen Upload erfolgen, um zu diesem Zeitpunkt die weitere Behandlungsstrategie in Abhängigkeit vom Befund festzulegen.

**4.3.1. Behandlung in Abhängigkeit von der Läsionsaktivität („pro re nata“, PRN):** Bei PRN-Behandlungsarmen sollen 1-3 IVOM (außer bei Brolucizumab, hier nur Einzelinjektionen) bei Aktivität mit IVOMs im Abstand von mindestens 4 Wochen und bei Brolucizumab von mindestens 8 Wochen erfolgen. Nach Beendigung der Behandlung sollen Kontrollen alle 4 Wochen in den ersten sechs Monaten erfolgen, bei Aktivitätszeichen soll weiterbehandelt werden.

**4.3.2. Modifikation des Behandlungsintervalls in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat & Extend“, T&E):** Bei jeder Kontrolle soll eine weitere IVOM erfolgen. Anhand der Aktivitäts- und Wiederbehandlungskriterien (s.u.) soll bei Inaktivität über eine Verlängerung des Kontroll- und Behandlungs-Intervalls um 2 bis 4 Wochen entschieden werden bzw. bei persistierender oder erneuter Aktivität über eine Verkürzung des Kontroll- und Behandlungs-Intervalls um 2 bis 4 Wochen. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass bei Brolucizumab ein Intervall von 8 Wochen, bei den anderen Medikamenten von 4 Wochen nicht unterschritten wird.

#### **4.3.3. Feste Behandlungsintervalle**

Neben den genannten, individualisierten Behandlungsstrategien wurden in den Zulassungsstudien verschiedene Protokolle mit festen Behandlungsintervallen verwendet. Diese finden aber im Alltag keine Anwendung, weil sie die individuelle Krankheitsaktivität und Behandlungsnotwendigkeit nicht abbilden.

### **5. Aktivitäts- und Wiederbehandlungskriterien bei den beschriebenen Behandlungsstrategien (14, 15):**

- Präsenz von subretinaler Flüssigkeit nach der Initialtherapie; Weiterbehandlung bis zur maximal erreichbaren Abnahme (OCT)

- Neuauftreten oder Zunahme von subretinaler Flüssigkeit (OCT)
- Neuauftreten oder Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung (OCT)
- Neuauftreten oder Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume, die nicht degenerativer Natur sind (z.B. im Bereich von Atrophiearealen) (OCT)
- Neuauftreten oder Zunahme subpigmentepithelialer Flüssigkeitsansammlung (OCT)
- Weitere Minderung des bestkorrigierten Visus, die nicht durch Atrophie oder Vernarbung verursacht ist
- Zunahme oder neue sub-/intraretinale oder subpigmentepitheliale Blutung

## **6. Weitere Aspekte der Therapie**

**6.1. Medikamentenwechsel:** Ein Medikamentenwechsel kann bei morphologischer Verschlechterung oder ungenügendem Effekt trotz konsequenter Therapie erwogen werden. Ein Wechsel zurück auf bereits angewandte Präparate ist auch möglich.

### **6.2. Therapiepause auf Grund einer Vernarbung oder Gefäßreifung der MNV („Stabilisierung“):**

- **PRN:** Wenn über 6 Monate nach Beendigung einer Behandlungsserie keine Aktivitätszeichen sichtbar sind, wird von einer inaktiven MNV ausgegangen, und die Kontrollintervalle sollten bis auf 3 Monate verlängert werden.
- **T&E:** Wenn innerhalb von 12 Monaten unter fortgeführter IVOM-Therapie keine erneute Aktivität vorliegt, wird von einer inaktiven MNV ausgegangen. Es sollen dann weitere Kontrollen ohne Behandlung mindestens alle 3 Monate durchgeführt werden.

**6.3. Wiederaufnahme der Therapie nach „Stabilisierung“:** Bei erneuter Krankheitsaktivität nach inaktiver MNV (s. 6.2.) soll die Therapie wie bei der initialen Behandlung wiederaufgenommen werden.

**6.4. Abbruch:** Ein Abbruch der Therapie soll bei Absinken der bestkorrigierten Sehschärfe auf  $<0,05$  erfolgen. Ausnahmen stellen Situationen (z.B. zentrale Blutung) dar, in denen im Verlauf der Therapie noch eine Besserung auf mindestens 0,05 zu erwarten ist.

**6.5. Kontrolluntersuchung nach einer IVOM:** Zusätzlich zur Aufklärung des Patienten bezüglich der Symptome einer Endophthalmitis sollte eine Kontrolluntersuchung nach einer IVOM innerhalb der 1. Woche zur Beurteilung eventueller Komplikationen erfolgen. Eine OCT-Untersuchung ist hier in der Regel nicht erforderlich. Zwischenzeitliche OCT-Kontrollen können im Einzelfall klären, ob nur ein kurzes, transientes Ansprechen der Therapie vorliegt. Eine prophylaktische topische Antibiotikagabe soll generell nicht erfolgen.

Die therapiebedürftige neovaskuläre altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) ist durch die Anwesenheit von chorioidalen Neovaskularisationen (CNV inkl. PCV) oder retinale angiomatöse Proliferationen (RAP) mit assoziierter Exsudation charakterisiert. Diese neovaskulären Prozesse haben daher sowohl in der chorioidalen als auch retinalen Zirkulation ihren Ursprung. Diese Gefäßveränderungen wurden daher in einem neuen Konsensus-Artikel (CONAN-Group) unter dem Namen makuläre Neovaskularisation (MNV) zusammengefaßt (Tab. 1) (1). Hierbei wird die bisherige okkulte CNV als Typ 1 MNV und die bisherige klassische CNV als Typ 2 MNV benannt. Eine polypoidale chorioidale Vaskulopathie (PCV) ist als Subtyp einer Typ 1 MNV zu verstehen (aneurysmale Typ 1 MNV). Die retinale angiomatöse Proliferationen (RAP) wird als Typ 3 MNV bezeichnet.

Tab. 1: Differenzierung der nAMD

<b>Bisherige Nomenklatur</b>	<b>CONAN-Nomenklatur (1)</b>
Okkulte CNV	Typ 1 MNV
PCV	PCV Typ 1 MNV oder aneurysmale Typ 1 MNV
Klassische CNV	Typ 2 MNV
RAP	Typ 3 MNV

Die Anti-VEGF-Therapie ist der etablierte Therapiestandard der nAMD in Deutschland und auch international. Die grundlegenden Therapieprinzipien und eine Darstellung der bisherigen klinischen Studien wurde in früheren Stellungnahmen von BVA, DOG und RG bereits detailliert dargestellt (2-15). Auf Grund neuer Studien und der Zulassung weiterer Medikamente ergeben sich neue Aspekte, die im Folgenden ausführlicher erläutert werden.

**1. Diagnostik und Indikationsstellung:** Eine detaillierte funktionelle und morphologische Untersuchung soll erfolgen, wie in den früheren Stellungnahmen dargestellt (2-15). Diese beinhaltet eine augenärztliche Untersuchung mit bestkorrigiertem Visus, Funduskopie in Mydriasis, OCT und zumindest bei der Erstindikationsstellung eine Fluoreszein-Angiographie, mit der die Diagnose einer MNV bestätigt und Lokalisation und Ausdehnung beurteilt werden. Die Detektion einer MNV mittels OCT-Angiographie (22, 23) sowie die alleinige OCT-Untersuchung reichen für die erstmalige Indikationsstellung zur Behandlung einer neovaskulären AMD nicht aus.

Die Basisdiagnostik ist ebenso für das Partnerauge sinnvoll, sollte eine MNV auch hier zeitlich versetzt auftreten. Für die Detektion einer neovaskulären AMD bei der Kontrolle eines bisher noch nicht betroffenen Partnerauges hat die OCT-Untersuchung eine hohe Sensitivität (91.7%, Fundusuntersuchung 53.8%) (24). Die OCT-Untersuchung ist für die Verlaufsbeobachtung des betroffenen Auges von zentraler Bedeutung (25) und sollte analog der früheren Stellungnahme von BVA, DOG und RG zum Thema „Optische Kohärenztomographie (OCT)“ durchgeführt werden (26, 27).

**2. Wirksamkeit der Medikamente:** Von der EMA zugelassene Originalpräparate sind Ranibizumab (Lucentis® (14, 15)) und Aflibercept (Eylea®) (14,15), sowie Brolucizumab (Beovu®) (16) und neu Faricimab (Vabysmo®) (17). Als „off label“ Medikament wurde die Sicherheit von Bevacizumab (Avastin®) untersucht. Für die zugelassenen Medikamente und „off label“ Bevacizumab ist der deutliche patientenrelevante Nutzen und die Wirksamkeit bezüglich des Visus über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren basierend auf vorliegenden Phase 3 oder Phase 3-ähnlichen Studienergebnissen im Vergleich zum unbehandelten Verlauf nachgewiesen (14, 15). Nachdem keine Studienergebnisse eine Wirkstoff-bedingte Überlegenheit nachwiesen, darf von einem vergleichbaren Visusergebnis mit den Medikamenten ausgegangen werden (14, 15). Brolucizumab (Festlegung des Intervalls siehe 4.3.3.3.) und Faricimab (Festlegung des Intervalls siehe 4.3.3.3.) zeigten in den Zulassungsstudien im Vergleich mit Aflibercept (Upload und 2-monatliche Gabe siehe 4.3.3.3.) Unterschiede in der Flüssigkeitsreduktion (primär des Anteils subretinaler Flüssigkeit) (16, 17). Aufgrund des Studiendesigns, insbesondere unterschiedlicher Intervalle und Wiederbehandlungskriterien, ist allerdings meist kein direkter Vergleich des morphologischen Ansprechens für die genannten Medikamente möglich. Die klinische Relevanz unterschiedlicher Therapieintervalle ist in zukünftigen Studien noch weiter zu klären. Für die Therapieentscheidung soll zudem das Sicherheitsprofil des jeweiligen Medikaments miteinbezogen werden, da besonders bei Brolucizumab medikamentenspezifische intraokulare Entzündungen beobachtet wurden (28) und für Faricimab noch keine längerfristigen Sicherheitsdaten vorliegen.

**3. Biosimilars:** Der Patentschutz für Ranibizumab lief Mitte 2022 aus (für Aflibercept 2025). Nach der Beurteilung der *in vitro* Daten, einer umfangreichen präklinischen Evaluierung und Studien sind die ersten Biosimilars von Ranibizumab (z.B. SB11/Byooviz® (18) FYB201/Ranivisio® (19) zugelassen worden. Weitere Biosimilars von Aflibercept und Bevacizumab befinden sich in der klinischen Prüfung.



Der Prozess unterscheidet sich entsprechend der regulatorischen Vorgaben von FDA und EMA (Directive 2004/27/EC) von der Zulassung eines neuen Wirkstoffs (20, 21):

- Im Rahmen des Verfahrens wird die Äquivalenz des Biosimilars überprüft, d.h. dass eine entsprechende Ähnlichkeit und kein klinisch relevanter Unterschied zu einem bereits zugelassenen Biologikum besteht. Die Vergleichbarkeit bezüglich Visusentwicklung und Netzhaut-Dickenreduktion wurde für eine Nachbeobachtung von 12 Monaten betrachtet. Studien mit längerer Nachbeobachtung werden nicht gefordert. Die Fallzahl der Interventionsarme lag für die Biosimilars von Ranibizumab zwischen 238 und 351 Augen/Patienten.
- Wesentliches Element ist die Prüfung der strukturellen Ähnlichkeiten, der physikochemischen und biologischen Charakteristika. (29). Der Fokus ist hier auf die Übereinstimmung der Aminosäuresequenz mit der des Referenzprodukts, die posttranslationale Modifikation (Glykosylierung) und Strukturen höherer Ordnung gerichtet. Neben der Beurteilung von Aggregaten und Ladungsvarianten werden die Bindungsaktivitäten (hier zu VEGF-A 165 und seinen Isoformen) sowie die Neutralisierung und die anti-proliferativen Eigenschaften in Zellkulturen betrachtet.  
Die sogenannten kritischen Qualitätsparameter (CQA: critical product quality attributes) werden auch für die Originalprodukt kontinuierlich untersucht, um allzu große Schwankungen der Qualität von Formulierungen im Rahmen der Produktion ausschließen zu können.
- Nach Prüfung einer Indikation (hier neovaskuläre AMD) erfolgt die Anerkennung des Biosimilars aufgrund einer Extrapolation auf Basis der beschriebenen Untersuchungen für alle Anwendungsbereiche des Ursprungspräparats.

Nachdem die Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit für intravenöse verabreichte Biosimilars bei Krankheiten wie der rheumatoiden Arthritis, Psoriasis, Krebs und entzündlichen Darmerkrankungen im klinischen Alltag gezeigt wurde, gilt das Bewertungsverfahren als sicher. Die Nachweismethoden für Wirkstoff-assoziierte oder neutralisierende Antikörper haben sich in den letzten Jahren verbessert (30), obwohl ein direkter Vergleich zwischen den

Studien und Präparaten aufgrund unterschiedlicher Essays meist nicht möglich ist. Trotz der Modellierung der Immunogenität bleibt somit ein geringes Risiko, dass seltene Ereignisse nach der intraokularen Gabe erst nach der Verwendung im klinischen Alltag auftreten könnten, da noch keine längerfristigen Sicherheitsdaten vorliegen. Nach der Verwendung eines indischen Biosimilars wurden sterile Endophthalmitiden beobachtet, die aber vermutlich auf Endotoxine der Formulierung zurückgehen dürften (21).

#### **4. Unterschiedliche Behandlungsstrategien mit gleicher Effektivität**

##### **4.1. Kriterien für die Auswahl einer Behandlungsstrategie:**

In den Zulassungsstudien wurden definierte Behandlungsschemata gemäß der jeweiligen Studienprotokolle angewendet. Auch nach der Zulassung der Medikamente gab es Anpassungen von Fachinformationen auf der Basis weiterer Studiendaten. Aus der Kombination von studienadaptierten und modifizierten Behandlungsstrategien darf für den klinischen Alltag von einem „Therapiekorridor“ ausgegangen werden. Für individuelle Patienten unterscheidet sich die Wirkdauer (charakterisiert durch das notwendige Intervall zwischen den einzelnen IVOM bzw. IVOM-Serien). Deshalb ist eine individualisierte, auf die Krankheitsaktivität und das Therapieansprechen eines Patienten abgestimmte Therapie notwendig. Bei konsequenter Anwendung können die vorgestellten Strategien eine vergleichbare Effektivität erreichen. Einige grundlegende Aspekte sollen hierbei beachtet werden:

- Grundlegend ist die nAMD als eine chronisch progrediente Erkrankung mit in der Regel langjährigem Kontroll- und ggf. Therapiebedarf anzusehen.
- Therapiestudien mit intensiver IVOM-Applikation zeigen die besten Visusergebnisse.
- Der Grundsatz „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ ist weiterhin korrekt. Es sind konsequente Kontrolluntersuchungen und frühzeitige Weiterbehandlungen über viele Jahre entscheidend.
- Unterbehandlung und Non-Adhärenz gehen mit dem Risiko eines irreversiblen Visusverlustes infolge einer rezidivierenden

Krankheitsaktivität einher; daher ist eine frühzeitige Wiederbehandlung im Sinne eines größeren Sicherheitspuffers sinnvoll.

- In Einzelfällen können Kontrolluntersuchungen in kürzerem zeitlichen Abstand Informationen liefern, ob bzw. welcher Rückgang der intra- und subretinalen Flüssigkeit erreicht wird (31).
- Für den klinischen Alltag können Therapiestrategien mit weniger IVOM und größeren Intervallen eine geringere Belastung für die Betroffenen bedeuten und ermöglichen ein geringeres Endophthalmitisrisiko. Nachdem Non-Persistenz und Non-Adhärenz relevante Faktoren auf den langfristigen Nutzen der Therapie sind, ist dies für die Intensität der Behandlung zu berücksichtigen.

Folgende Behandlungsstrategien wurden in den früheren nAMD-Stellungnahmen bereits ausführlich dargestellt (14, 15).

#### **4.2. Initiale Therapie:**

Eine initiale Therapie („initiale Aufsättigung“ oder „loading phase“) mit 3 intravitrealen operativen Medikamenteneingaben (IVOM) in vierwöchigen Abständen ist erforderlich. In der Zulassungsstudie für Faricimab (17) wurden initial 4 Injektionen gegeben.

#### **4.2. Behandlungsstrategien nach der initialen Therapie:**

Eine Kontrolle des Befundes mittels bestkorrigiertem Visus, OCT und Funduskopie soll vier Wochen nach der initialen Therapie erfolgen, um zu diesem Zeitpunkt die weitere Behandlungsstrategie in Abhängigkeit vom Befund festzulegen. Dazu sind die unter 4.3.1 und 4.3.2 genannten Varianten geeignet:

#### **4.3.1. Behandlungsserien in Abhängigkeit von der Läsionsaktivität („pro re nata“, PRN):**

Bei PRN-Behandlungsarmen sollen analog zur IVAN-Studie (32) bei Aktivität der MNV 3 IVOM als Behandlungsserie bei Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab erfolgen. Wegen der möglichen längeren Behandlungsintervalle und potentiellen Komplikationen sollen bei Brolucizumab bei Aktivität IVOM im Abstand von 8 Wochen oder länger als Einzel-IVOM (CATT-Schema, 33) erfolgen.

Für Faricimab liegen für die Empfehlung eines PRN-Schemas nicht genügend Daten vor. Nach Beendigung einer Behandlungsserie sollen monatliche Kontrollen in den ersten sechs Monaten erfolgen und bei Aktivitätszeichen soll kurzfristig weiterbehandelt werden.

#### **4.3.2. Modifikation des Behandlungsintervalls in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat & Extend“, T&E):**

Im Rahmen jedes Kontrolltermins erfolgt eine weitere IVOM. Daher stimmen Kontroll- und Behandlungsintervall überein. Anhand der Aktivitäts- und Wiederbehandlungskriterien (s.u.) soll bei Inaktivität über eine Verlängerung des Kontroll- und Behandlungs-Intervalls um 2 bis 4 Wochen entschieden werden bzw. bei persistierender oder erneuter Aktivität über eine Verkürzung des Kontroll- und Behandlungs-Intervalls um 2 bis 4 Wochen. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass bei Brolicizumab (16) ein Intervall von 8 Wochen, bei den anderen Medikamenten von 4 Wochen nicht unterschritten wird.

#### **4.3.3. Feste Behandlungsintervalle**

##### **4.3.3.1. Monatliche Therapie**

In den Zulassungsstudien für Ranibizumab wurde eine 4-wöchentliche Therapie über 24 Monate appliziert (34, 35). Die erreichten Visusergebnisse wurden meist als Referenz für die Bewertung der späteren Studienergebnisse herangezogen. Die Strategie einer fixen Therapie beinhaltet aber einen hohen „präventiven“ Behandlungsanteil mit entsprechend höherer Endophthalmitisgefahr, höherem Ressourcenverbrauch, Möglichkeit der Überdosierung und bietet keine Kriterien für ein Therapieende. Deshalb wird diese Strategie nicht als Therapie empfohlen.

##### **4.3.3.2. Zwei-monatliche Therapie**

Die Behandlung mit fixen, größeren Intervallen, wie sie z.B. mit Aflibercept mit 8 Wochen in den Monaten 4 bis 12 der VIEW-Studien zur Anwendung kam, war dort der 4-wöchentlichen Behandlung bis zum Monat 12 nicht unterlegen (36, 37). Allerdings zeigte die Netzhautdicke, z.B. in VIEW (37) und weiteren Studien mit Aflibercept im Vergleichsarm (16, 17) zum jeweiligen Zeitpunkt vor der

erneuten Behandlung eine erneute Zunahme der mittleren zentralen Netzhautdicke. Dies könnte Hinweis darauf sein, dass ein Teil der Patienten von einer früheren oder intensiveren Behandlung profitiert haben könnte. Da von einem Läsions- oder Patienten-individuellen Behandlungsbedarf ausgegangen werden kann, würden zwischenzeitliche Kontrollen mit kürzerem Intervall ermöglichen, entsprechende Patienten zu identifizieren. Die Studien mit dieser Behandlungsstrategie bieten keine Informationen über sinnvolle Kriterien für ein Therapieende.

#### **4.3.3.3. Drei/vier-monatliche Therapie mit Reduktionsmöglichkeit auf zwei/drei Monate:**

In den Zulassungsstudien von Brolucizumab und Faricimab wurden diese Medikamente mit dem genannten fixen Behandlungsschema von Aflibercept verglichen (16, 17). Brolucizumab wurde hierbei nach der initialen Therapie in 12-wöchentlichen Abständen appliziert, falls nicht bei den zwischenzeitlichen Kontrollen eine frühere „Läsionsaktivität“ (s.u.) festgestellt wurde, die zu einem 8-wöchentlichen IVOM-Intervall führte. Bei vergleichbaren 12- und 24-monatigen Visus-Ergebnissen zwischen den Behandlungsgruppen verblieben in den Zulassungsstudien nach 12 Monaten 56%/52% und nach 24 Monaten 46%/38% der behandelten Patienten im 12-wöchentlichen Injektionsintervall von Brolucizumab (16). Die übrigen wechselten auf 8-wöchentliche Injektionsintervalle. Die Zulassung von Brolucizumab nach der initialen Behandlungsserie sieht daher eine 8- oder 12-wöchentliche Applikation vor. Da medikamentenspezifische intraokulare Entzündungen bei ca 1% der behandelten Patienten auftraten und dies besonders bei verkürzten Therapieintervallen zu beobachten war (28), soll nach der initialen 3er-Serie eine Applikation unterhalb eines 8-Wochen Intervalls nicht vorgenommen werden und die Indikation zur weiteren IVOM vor jeder Brolucizumab-IVOM geprüft werden. Faricimab wurde in den Zulassungsstudien nach der Initialtherapie (4 IVOM im Abstand von 4 Wochen) in 12- bzw. 16-wöchentlichen Abständen appliziert. Falls bei zwischenzeitlichen Kontrollen Aktivitätszeichen auftraten, wurde das Injektionsintervall um 4 Wochen (minimal 8-Wochen Abstand) verkürzt. In den Studien wurde so innerhalb von 12 und 24 Monaten bei ca. 80% der Patienten

eine 12-wöchentliches oder längeres Injektionsintervall erreicht und bei ca. 50% ein 16-wöchentliches Injektionsintervall (17).

Zur Definition und anschließenden Überprüfung des notwendigen Behandlungsintervalls wurden in den Zulassungsstudien bei Brolicizumab (16) und Faricimab (17) 4-wöchentliche Kontrollen nach der Initialtherapie durchgeführt.

Verlängerte Injektionsintervalle konnten in der ALTAIR-Studie auch mit Aflibercept erreicht werden (38). In dieser Studie konnten die T&E Intervalle bei Stabilität um 2 bzw 4 Wochen (2 Studienarme) verlängert werden. Hierbei war nach 52 Wochen das letzte Injektionsintervall bei 42,3% bzw. 49,6% mindestens 12 Wochen und nach 96 Wochen das letzte Injektionsintervall bei 56,9% bzw. 60,2% mindestens 12 Wochen (mittlere Anzahl an Injektionen nach 96 Wochen 10,4). Zudem wird in einer Phase III Studie (PULSAR) untersucht, ob mit einer höheren Dosierung von Aflibercept (2 mg - bisherige Applikation - versus 8 mg) längere Injektionsintervalle erreicht werden können. Hierbei konnte nach 48 Wochen bei 83% der Patienten ein Injektionsintervall von mindestens 12 Wochen erreicht werden.

## **5. Wiederbehandlungs- und Aktivitätskriterien:**

### **5.1. Visus zur Beurteilung der Krankheitsaktivität:**

Es gibt keine Studie, in der die Behandlungsindikation allein von Visusänderungen abhängig gemacht wurde. Außerdem ist in allen (Zulassungs-)Studien ein ETDRS-Visus nach definierten, standardisierten Kriterien erhoben worden, der im klinischen Alltag kaum Anwendung findet. Vor allem aber zeigten zahlreiche retrospektive Auswertungen schon zu Beginn der Anti-VEGF-Therapie, dass eine Weiterbehandlung nach einem Visusabfall die Verschlechterung oft nicht voll kompensieren kann, also insbesondere durch späteres Reagieren von einer irreversiblen Sehverschlechterung auszugehen ist (39-41). Deshalb soll eine weitere oder erneute Visusminderung nur in Kombination mit den hier beschriebenen morphologischen Kriterien in Bezug auf eine Früherkennung einer erneuten Läsionsaktivität herangezogen werden. Als alleiniges Wiederbehandlungskriterium ist eine Visusänderung nicht sinnvoll, aber in der Kombination mit den morphologischen Kriterien wichtig.

## **5.2. Netzhautmorphologie zur Beurteilung der Krankheitsaktivität:**

Grundlegend ist die Überlegenheit der morphologischen Kriterien (hier vor allem die Flüssigkeitsverteilungen in der OCT) gegenüber den funktionellen Parametern in zahlreichen Studien nachgewiesen. Dies spiegelt sich in den publizierten deutschen und internationalen Behandlungsempfehlungen wider. Es hat sich allerdings in verschiedenen Langzeitanalysen gezeigt, dass auch bei der subretinalen Flüssigkeit nicht die Anwesenheit allein relevant ist. Bei Persistenz von subretinaler Flüssigkeit nach längerer intensiver Therapie und Kontrolle ist vielmehr nur die Zunahme der subretinalen Flüssigkeit als relevant anzusehen (42, 43). Folgende OCT basierte Aktivitätskriterien, funktionelle Einschätzungen und Fundusveränderungen sind für die Wiederbehandlung bzw. Verkürzung des Therapieintervalls heranzuziehen:

- Präsenz von subretinaler Flüssigkeit nach der Initialtherapie; Weiterbehandlung bis zur maximal erreichbaren Abnahme (OCT)
- Neuauftreten oder Zunahme von subretinaler Flüssigkeit (OCT)
- Neuauftreten oder Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung (OCT)
- Neuauftreten oder Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume (OCT)
- Neuauftreten oder Zunahme subpigmentepithelialer Flüssigkeitsansammlung (OCT)
- Weitere Minderung des bestkorrigierten Visus, die nicht durch Atrophie oder Vernarbung verursacht ist
- Zunahme oder neue sub- oder intraretinale Blutung

## **6. Weitere Aspekte der Therapie**

**6.1. Medikamentenwechsel:** Ein Medikamentenwechsel ist prinzipiell immer möglich. Aus medizinischen Gründen erscheint er sinnvoll, wenn bei konsequenter Therapie ein ungenügender morphologischer Effekt der Behandlung beobachtet wird. Auch ein Wechsel zurück auf ein zuvor verwendetes Präparat kann sinnvoll sein.

## **6.2. Auslassversuch bzw. Therapieende:**

- **Initialtherapie:** Zeigt sich unter der Therapie (initial oder während der Therapie) keine Änderung des morphologischen und funktionellen Befundes („fehlendes morphologisches und funktionelles Ansprechen“) kann ein Auslassversuch gemacht werden.
- **PRN:** Wenn über 6 Monate nach Beendigung einer Behandlungsserie keine Aktivitätszeichen sichtbar sind, wird von einer inaktiven MNV ausgegangen und die Kontrollintervalle sollten verlängert werden.
- **T&E:** Wenn innerhalb von 12 Monaten unter fortgeführter IVOM-Therapie keine erneute Aktivität vorliegt, wird von einer inaktiven MNV ausgegangen

**6.3. Wiederaufnahme der Therapie nach Stabilisierung:** Wenn nach den unter 6.2. genannten Kriterien wegen Inaktivität eine Therapie beendet wurde und bei weiteren Kontrollen (z.B. alle 3 Monate) eine erneute „Aktivität“ beobachtet wird, soll die Therapie wie bei der initialen Behandlung wiederaufgenommen werden.

**6.4. Abbruch:** Ein Abbruch der Therapie soll bei Absinken der Sehschärfe auf  $<0,05$  erfolgen. Ausnahmen stellen Situationen (z.B. zentrale Blutung, letztes Auge) dar, in denen im Verlauf der Therapie noch eine funktionelle Besserung erwartet werden kann.

**6.5. Kontrolluntersuchung nach einer IVOM:** Zusätzlich zur Aufklärung des Patienten bezüglich der Symptome einer Endophthalmitis sollte eine Kontrolluntersuchung nach einer IVOM innerhalb der 1. Woche zur Beurteilung eventueller Komplikationen erfolgen. Für die nicht-infektiösen Entzündungen nach Brolicizumab ist die Erkennung wichtig zur Vermeidung schwerer, irreversibler Komplikationen (44). Bei mangelndem morphologischem Ansprechen auf die Behandlung im gewählten Intervall können zwischenzeitliche OCT-Kontrollen im Einzelfall klären, ob nur ein kurzes, transientes Ansprechen der Therapie vorliegt. Eine prophylaktische topische Antibiotikagabe soll generell nicht erfolgen.



## Literatur:

1. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, Waheed NK, Chakravarthy U, Rosenfeld PJ, Holz FG, Souied EH, Cohen SY, Querques G, Ohno-Matsui K, Boyer D, Gaudric A, Blodi B, Bauman CR, Li X, Coscas GJ, Brucker A, Singerman L, Phil Luthert P, Schmitz-Valckenberg S, Schmidt-Erfurth U, Grossniklaus HE, Wilson DJ, Guymer R, Yannuzzi LA, Chew EY, Csaky K, Monés JM, Pauleikhoff D, Tadayoni R, Fujimoto J. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology* 2020;127:616-636.
2. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 2007;104:628-34.
3. Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2007;224:559-66.
4. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Ophthalmologie* 2009;106:457-64.
5. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2009;226:388-95.
6. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti- VEGF Therapie. Ergänzende Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Ophthalmologie* 2011;1:86-90.
7. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti- VEGF Therapie. Ergänzende Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2011;228:138-43.

8. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: therapeutische Strategien. Klein. Monatsbl. Augenheilkd. 2012; 229: 541-547.
9. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären alterabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA – Der Ophthalmologe, 2012; 109: 405-414.
10. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: therapeutische Strategien – Status Dezember 2012. Klin Monbl Augenheilkd. 2013;230:170-177.
11. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären alterabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien – Status Dezember 2012. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA – Der Ophthalmologe, 2013; 110: 405-411.
12. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien; Stand November 2014. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2015; 232: 202-210
13. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien; Stand November 2014. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Ophthalmologe 2015; 112:237–245.
14. Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegenerationv. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft e. V. (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). Klin Monbl Augenheilkd 2020;237:995-1003.
15. Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegenerationv. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft e. V. (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). Ophthalmologe. 2020;117:746-754.

16. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, Jaffe GJ, Tadayoni R, Schmidt-Erfurth U, Holz FG. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2021 Jan;128:89-99.
17. Heier JS, Khanani AM, Ruiz CQ, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, Figueroa MS, Lin H, Holz FG, Patel V, Lai TYY, Silverman D, Regillo C, Swaminathan B, Viola F, Cheung CMG, Wong TY, TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2022 Feb 19;399(10326):729-740.
18. Woo SJ, Veith M, Hamouz J, Ernest J, Zalewski D, Studnicka J, Vajias A, Papp A, Gabor V, Luu J, Matuskova V, Yoon YH, Pregun T, Kim T, Shin D, Bressler NM. Efficacy and Safety of a Proposed Ranibizumab Biosimilar Product vs a Reference Ranibizumab Product for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2021 Jan 1;139(1):68-76.
19. Holz FG, Oleksy P, Ricci F, Kaiser PK, Kiefer J, Schmitz-Valckenberg S, COLUMBUS-AMD Study Group. Efficacy and Safety of Biosimilar FYB201 Compared with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2022 Jan;129:54-63.
20. Hariprasad SM, Gale RP, Weng CY, Ebberts HC, Rezk MF, Tadayoni R. An Introduction to Biosimilars for the Treatment of Retinal Diseases: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther* 2022 Jun;11:959-982.
21. Sharma A, Kuppermann BD. Biosimilars for Retinal Diseases: Understanding the Phase 3 Clinical Trial Design. *Ophthalmology* 2022 Jan;129:65-66.
22. Stellungnahme des BVA, der DOG und der RG: OCT-Angiographie in Deutschland. Präsentation, Nomenklatur und Zukunftswünsche. Stand Januar 2017. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 2017; SEITEN
23. Stellungnahme des BVA, der DOG und der RG: OCT-Angiographie in Deutschland. Präsentation, Nomenklatur und Zukunftswünsche. Stand Januar 2017. *Ophthalmologie* 2017; 114:432–438.
24. Sivaprasad S, Banister K, Azuro-Blanco A, Goulao B, Cook JA, Hogg R, Scotland G, Heimann H, Lotery A, Ghanchi F, Gale R, Menon G, Downey L, Hopkins N, Scanlon P, Burton B, Ramsay C, Chakravarthy U. Diagnostic Accuracy of Monitoring Tests of Fellow Eyes in Patients with Unilateral Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Early Detection of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Study. *Ophthalmology.* 2021 Dec;128(12):1736-1747.

25. Zentrale Aspekte zur Durchführung und Indikationsstellung der IVOM. Kurzstellungnahme von BVA, DOG und RG Stand Juni 2017, Augenerzt 2018: 83.
26. Stellungnahme des BVA, DOG und RG. Qualitätssicherung der optischen Kohärenztomografie für die Diagnostik des Augenhintergrunds. Stand März 2017. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2017; 234: 650-662.
27. Stellungnahme des BVA, DOG und RG. Qualitätssicherung der optischen Kohärenztomografie für die Diagnostik des Augenhintergrunds. Stand März 2017. Ophthalmologie 2017; 114: 220-226.
28. Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, Tadayoni R, Albin TA, Kaiser PK, Holz FG, Korobelnik JF, Kim IK, Prunte C, Murray TG, Heier JS. Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolocizumab: Post Hoc Review of HAWK and HARRIER. Ophthalmology 2021;128:1050-1059.
29. Kim E, Han J, Chae Y, Park H, Kim S, Kim S, Lee J, Kim BC. Evaluation of the Structural, Physicochemical, and Biological Characteristics of SB11, as Lucentis® (Ranibizumab) Biosimilar. Ophthalmol Ther. 2022;11:639-652.
30. Bloem K, Hernandez-Breijo B, Martinez-Feito A, Rispens T. Immunogenicity of therapeutic antibodies: monitoring antidrug antibodies in a clinical context. Ther Drug Monit. 2017;39:327–32.
31. Bontzos G, Bagheri S, Ioanidi L, Kim I, Datseris I, Gragoudas E, Kabanarou S, Miller J, Tsilimbaris M, Vavvas DG. Nonresponders to ranibizumab anti-VEGF treatment are actually short-term responders: a prospective SD-OCT study . Ophthalmology Retina 2020; 4: 1138-1145.
32. Evans RN, Reeves BC, Phillips D, Muldrew KA, Rogers C, Harding SP, Chakravarthy U, IVAN Study Group. Long-term Visual Outcomes after Release from Protocol in Patients who Participated in the Inhibition of VEGF in Age-related Choroidal Neovascularisation (IVAN) Trial. Ophthalmology 2020 Sep;127:1191-1200.
33. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group; Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris 3rd FL, Fine SL. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology 2016 Aug;123:1751-1761.
34. Brown DM, Kaiser PK, Michels M. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1432-44.

35. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
36. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzsch G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-48.
37. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121:193-201.
38. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y, ALTAIR Investigators. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR : A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther* 2020;37:1173-1187.
39. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, Pauleikhoff D. Long-term visual course after anti-VEGF therapy for exudative AMD in clinical practice evaluation of the German reinjection scheme. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:639-44.
40. Hoerster R, Muether PS, Hermann MM, Koch K, Kirchhof B, Fauser S. Subjective and functional deterioration in recurrences of neovascular AMD are often preceded by morphologic changes in optic coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1424-6.
41. Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, et al. Delay to Treatment and Visual Outcomes in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 678-86.
42. Jang L, Gianniu C, Ambresin A, Mantel I. Refractory Subretinal Fluid in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated With Intravitreal Ranibizumab: Visual Acuity Outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 1211-6.
43. Guymer RH, McAllister IL, Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, FLUID Investigators. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated With Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology* 2019; 126: 723-734.

44. Holz FG, Heinz C, Wolf A, Hoerauf H, Pleyer U. Intraokulare Entzündungen bei Brolicizumab-Anwendung : Patientenmanagement – Diagnose – Therapie. Ophthalmologe. 2021 Mar;118:248-256.

**Redaktionskomitee:**

D. Pauleikhoff, Münster (federführend)

B. Bertram, Aachen

N. Feltgen, Göttingen

F.G. Holz, Bonn

A. Stahl, Greifswald

J. Wachtlin, Berlin

F. Ziemssen, Leipzig

**Angaben zu den Interessenkonflikten folgen noch**