

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Faricimab (Neues Anwendungsgebiet: Makulaödem infolge
eines retinalen Venenverschlusses)

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren.....	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	38

5.2	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	45
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	52
5.4	Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. (DOG), der Retinologischen Gesellschaft e.V. (RG), des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	56
D.	Anlagen	64
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	64
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Faricimab (Vabysmo) wurde am 15. Oktober 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. Juli 2024 hat Faricimab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. August 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit

5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Faricimab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]).“
eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Faricimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Faricimab (Vabysmo) gemäß Fachinformation

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.02.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV)

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Faricimab:

- Aflibercept oder Ranibizumab

b) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Faricimab:

- Aflibercept oder Ranibizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (VAV oder ZVV) sind neben Faricimab das Glukokortikoid Dexamethason (als intravitreales Implantat) sowie die VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Ranibizumab zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Photokoagulation mittels Laser in Betracht.
- zu 3. Zum Wirkstoff Aflibercept liegt ein Beschluss über die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 20. März 2014 (Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses) sowie vom 3. September 2015 (Makulaödem infolge eines retinalen Venenastverschlusses) vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Visusbeeinträchtigungen aufgrund eines Makulaödems sowohl infolge eines VAV als auch infolge eines ZVV. Beiden Entitäten des retinalen Venenverschlusses liegen zwar gleiche pathophysiologische Vorgänge zugrunde, dennoch unterscheiden sich die betroffenen Patientinnen und Patienten hinsichtlich des Schweregrads von Symptomen, des klinischen Verlaufs sowie der Prognose. Daher sieht es der G-BA als sachgerecht an, zwei Teilpopulationen im Anwendungsgebiet zu bestimmen. Patientenpopulation a umfasst Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV). Bei der Patientenpopulation b handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV). Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines hemiretinalen Venenverschlusses (HVV) werden der Patientenpopulation b zugeordnet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt Evidenz aus zahlreichen systematischen Reviews vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit der einzelnen Therapieoptionen (Dexamethason, VEGF-Inhibitoren, Laserkoagulation) untersuchen. Darüber hinaus wurde eine Leitlinie der American Academy of Ophthalmology aus dem Jahr 2020 für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Grundsätzlich scheinen die medikamentösen Therapien der Lasertherapie hinsichtlich verschiedener Wirksamkeitsendpunkte überlegen zu sein. Dies spiegelt sich auch in der oben genannten Leitlinie wider, welche VEGF-Inhibitoren und Glukokortikoide mit höchstem Empfehlungsgrad empfiehlt. Dexamethason ist jedoch mit erhöhten Sicherheitsbedenken (u. a. Kataraktisiko, Erhöhung des intraokularen Drucks) verbunden. Dementsprechend werden Glukokortikoide im deutschen Versorgungskontext als nachrangig gegenüber den VEGF-Inhibitoren angesehen.

Eine Über- oder Unterlegenheit von Wirkstoffen innerhalb der Wirkstoffgruppe der VEGF-Inhibitoren kann auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht abgeleitet werden.

Auch unterschiedliche Behandlungsempfehlungen aufgrund des Vorliegens eines VAV oder eines ZVV konnten nicht identifiziert werden.

In der Gesamtschau wird daher sowohl für Patientenpopulation a (Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV)) als auch für Patientenpopulation b (Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV)) eine Therapie mit Aflibercept oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Dosierungsangaben der Fachinformationen von Aflibercept bzw. Ranibizumab sind zu beachten.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Faricimab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) ist der Zusatznutzen von Faricimab nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine bewertbaren Daten vor.

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert im vorliegenden Anwendungsgebiet die beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) BALATON und COMINO. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, multizentrische RCTs zum Vergleich von Faricimab gegenüber Aflibercept. In die Studie BALATON wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV und in die Studie COMINO infolge eines ZVV oder eines hemiretinalen Venenverschlusses eingeschlossen.

Beide Studien waren jeweils in zwei Behandlungsphasen unterteilt. In der ersten Behandlungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten bis einschließlich Woche 20 monatliche intravitreale Injektionen von Faricimab bzw. Aflibercept (insgesamt 6 Injektionen). Die primäre Analyse der Behandlungsphase 1 erfolgte zu Woche 24. Anschließend folgte eine nicht aktiv kontrollierte Behandlungsphase 2, in der alle Patientinnen und Patienten bis Woche 68 Faricimab und – zur Verblindung der Behandlungsintervalle – Scheininjektionen in unterschiedlichen patientenindividuellen Intervallen erhielten. Aus der Behandlungsphase 2 ergeben sich in Abwesenheit eines aktiven Vergleichs keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten.

Aus den Vorgaben der Fachinformationen von sowohl Faricimab als auch Aflibercept ergibt sich, dass nach 3 initialen monatlichen Injektionen mit Faricimab bzw. Aflibercept die Behandlung in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität individuell angepasst werden kann („*Treat and Extend*“). Eine Flexibilisierung des Behandlungsregimes war in den Studien

BALATON und COMINO ausschließlich in der zweiten, nicht mehr vergleichend angelegten Studienphase möglich.

In der Studie BALATON lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Visus sich bei der Analyse der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) zu Woche 24 um ≥ 15 Buchstaben verbessert hatte, bei 53 % im Faricimab-Arm und 55 % im Aflibercept-Arm. In der Studie COMINO erreichten 54 % unter Faricimab und 55 % unter Aflibercept eine Visusverbesserung um ≥ 15 Buchstaben zu Woche 24. Circa 50 % (Studie BALATON) bzw. 53 % (Studie COMINO) der Patientinnen und Patienten erreichten diese Verbesserung dabei bereits zu Woche 12. Die Analysen zur durchschnittlichen Visusverbesserung sowie zentralen Subfelddicke aller Patientinnen und Patienten zeigen dabei eine Plateaubildung zwischen Woche 8 bis 12. Somit ist davon auszugehen, dass in den Studien BALATON und COMINO bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten bereits nach 8 bis 12 Wochen eine Stabilisierung der Erkrankung eingetreten ist und eine individuelle Flexibilisierung des Behandlungsschemas gemäß Fachinformation angezeigt gewesen wäre.

Da in beiden Studien die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation von sowohl Faricimab als auch Aflibercept bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten angezeigt gewesen wäre, nicht vorgesehen war, werden in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier beide Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Faricimab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]).“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen nach Vorliegen eines VAV bzw. eines ZVV unterschieden.

a) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Aflibercept oder Ranibizumab bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT BALATON vor, in der Faricimab mit Aflibercept verglichen wird. Im Rahmen der Studie BALATON erhielten alle Patientinnen und Patienten in beiden Armen jeweils 6 monatliche intravitreale Injektionen. Eine Flexibilisierung des Behandlungsschemas war in der vergleichenden Studienphase nicht vorgesehen. Anhand der Daten zur bestkorrigierten Sehschärfe sowie zur zentralen Sehfelddicke ist zu erkennen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten bereits nach 8 bis 12 Wochen eine Stabilisierung der Erkrankung erfolgte. Da die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation von sowohl Faricimab als auch Aflibercept bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten angezeigt gewesen wäre, nicht vorgesehen war, wird in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier die Studie BALATON nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Ein Zusatznutzen von Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

b) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Aflibercept oder Ranibizumab bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT COMINO vor, in der Faricimab mit Aflibercept verglichen wird. Im Rahmen der Studie COMINO erhielten alle Patientinnen und Patienten in beiden Armen jeweils 6 monatliche intravitreale Injektionen. Eine Flexibilisierung des Behandlungsschemas war in der vergleichenden Studienphase nicht vorgesehen. Anhand der Daten zur bestkorrigierten Sehschärfe sowie zur zentralen Sehfeldstärke ist zu erkennen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten bereits nach 8 bis 12 Wochen eine Stabilisierung der Erkrankung erfolgte. Da die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation von sowohl Faricimab als auch Aflibercept bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten angezeigt gewesen wäre, nicht vorgesehen war, wird in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier die Studie COMINO nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Ein Zusatznutzen von Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen sind durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten ab 75 Jahren in der Untergrenze sowie aufgrund einer unzureichenden Berücksichtigung milder Visusbeeinträchtigungen ($\geq 0,5$ logMAR) in beiden Grenzen unterschätzt. Dem Beschluss werden daher nicht die im Dossier vorgelegten Zahlen, sondern die nachgereichten Angaben aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren sowie das Addendum des IQWiG zugrunde gelegt.

Die nachgereichte Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers ist vor dem Hintergrund der Berücksichtigung der fehlenden Alterskohorten adäquater als die ursprüngliche Herleitung. Für die Obergrenze der Spanne wird jedoch die Neuberechnung des IQWiG herangezogen, welche einen höheren Anteilswert an Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigungen ($\geq 0,3$ logMAR) berücksichtigt. Unsicherheiten ergeben sich aus dem übertragenen Prävalenzwert auf die Altersgruppe ab 75 Jahren sowie fehlenden Angaben zum Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einem logMAR-Wert von 0,2 bis $< 0,3$.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vabysmo (Wirkstoff: Faricimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. November 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vabysmo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Faricimab muss durch in der Therapie des Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zur infektiösen Endophthalmitis und zu intraokularen Entzündungen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2025).

Die abgebildete Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten beziehen sich im vorliegenden Fall einerseits auf das erste Behandlungsjahr und andererseits auf die Folgejahre; für das erste Behandlungsjahr wurde auf innerhalb des ersten Jahres verbrauchte, ganze Injektionslösungen abgerundet.

Die abgebildete Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten beziehen sich im vorliegenden Fall einerseits auf das erste Behandlungsjahr und andererseits auf die Folgejahre.

Aufgrund des laut Fachinformation patientenindividuellen Vorgehens bezüglich der Anpassung der Behandlungsintervalle werden im vorliegenden Beschluss für die Folgejahre die möglichen Ober- und Untergrenzen der Kosten für Faricimab dargestellt.

Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Zu *Faricimab*: Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit 3 oder mehr Injektionen im Abstand von 4 Wochen initiiert. Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat and Extend“) individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen verlängert werden. Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten wurden nicht untersucht. Für die Kostenberechnung ergibt sich hieraus keine Änderung, da eine Verlängerung des Dosierungsintervalls über 4 Monate hinaus gemäß Fachinformation dennoch möglich ist. Unter Berücksichtigung des akuten Charakters des retinalen Venenverschlusses sowie basierend auf den Aussagen der klinischen Sachverständigen im Rahmen der mündlichen Anhörung wird davon ausgegangen, dass eine Beendigung der Therapie nach den initialen 3 Injektionen möglich ist. Daher wird im 1. Behandlungsjahr von einer Untergrenze von 3 Injektionen ausgegangen.

Zu *Ranibizumab*: Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Initial können dafür drei oder mehr Injektionen notwendig sein. Schließlich können Patientinnen und Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, wobei das Behandlungsintervall schrittweise verlängert werden kann. Es liegen in dieser Indikation jedoch zu wenige Daten vor, um auf die Länge dieser Intervalle schließen zu können. Unter Berücksichtigung des akuten Charakters des retinalen Venenverschlusses sowie basierend auf den Aussagen der klinischen Sachverständigen im Rahmen der mündlichen Anhörung wird davon ausgegangen, dass eine Beendigung der Therapie nach

den initialen 3 Injektionen möglich ist. Daher wird im 1. Behandlungsjahr von einer Untergrenze von 3 Injektionen ausgegangen.

Zu *Aflibercept*: Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Initial können dafür drei oder mehr Injektionen notwendig sein. Schließlich können Patientinnen und Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, wobei das Behandlungsintervall schrittweise verlängert werden kann. Es liegen in dieser Indikation jedoch zu wenige Daten vor, um auf die Länge dieser Intervalle schließen zu können. Unter Berücksichtigung des akuten Charakters des retinalen Venenverschlusses sowie basierend auf den Aussagen der klinischen Sachverständigen im Rahmen der mündlichen Anhörung wird davon ausgegangen, dass eine Beendigung der Therapie nach den initialen 3 Injektionen möglich ist. Daher wird im 1. Behandlungsjahr von einer Untergrenze von 3 Injektionen ausgegangen.

Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge. Eine Behandlung des zweiten Auges ist möglich.

- a) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV) und
und
- b) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV)

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Berechnung der notwendigen Injektionen erfolgt auf Basis der Zeiteinheit „Tage“. Werden in den jeweiligen Fachinformationen Behandlungsintervalle in anderen Zeiteinheiten angegeben, erfolgt eine Umrechnung auf „Tage“. Ein Jahr entspricht hierbei 365 Tagen, ein Monat entspricht 30,4 Tagen, eine Woche entspricht 7 Tagen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Faricimab 1. Jahr	1 x alle 28 Tage für 3 Anwendungen	3	1	3 – 14
	anschließend 1 x alle 28 Tage bis Treat & Extend ²	11 – 0		
Faricimab Folgejahre	1 x alle 28 Tage bis Treat & Extend ²	13,0 – 0	1	0 – 13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept oder Ranibizumab				
Aflibercept 1. Jahr	1 x monatlich ³ für 3 Anwendungen	3	1	3 – 12
	anschließend 1 x monatlich ³ bis Treat & Extend ⁴	0 – 9		
Aflibercept Folgejahre	1 x monatlich ³ bis Treat & Extend ⁴	12,0 – 0	1	0 – 12,0
Ranibizumab 1. Jahr	1 x monatlich ³ für 3 Anwendungen	3	1	3 – 12
	anschließend 1 x monatlich ³ bis Treat & Extend ⁴	0 – 9		
Ranibizumab Folgejahre	1 x monatlich ³ bis Treat & Extend ⁴	12,0 – 0	1	0 – 12,0

² Zur Berechnung der Untergrenze: Das Behandlungsintervall wird bei jeder Behandlung um 28 Tage verlängert.

³ Ein Monat entspricht 30,4 Tagen.

⁴ Basierend auf der Krankheitsaktivität werden die Behandlungsintervalle schrittweise angepasst. Es liegen in der Fachinformation keine Angaben dazu vor, in Schritten welcher Länge das Behandlungsintervall verlängert werden soll.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Faricimab 1. Jahr	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	3 – 14	3 x 6 mg – 14 x 6 mg
Faricimab Folgejahre	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	0 – 13,0	0 x 6 mg – 13,0 x 6 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ranibizumab oder Aflibercept					
Aflibercept 1. Jahr	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	3 – 12	3 x 2 mg – 12 x 2 mg
Aflibercept Folgejahre	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	0 – 12,0	0 x 2 mg – 12,0 x 2 mg
Ranibizumab 1. Jahr	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	3 – 12	3 x 0,5 mg – 12 x 0,5 mg
Ranibizumab Folgejahre	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	0 – 12,0	0 x 0,5 mg – 12,0 x 0,5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Faricimab 21 mg	1 ILO	963,98 €	1,77 €	52,75 €	909,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept 3,6 mg	1 ILO	1 099,42 €	1,77 €	60,24 €	1 037,41 €
Ranibizumab 2,3 mg	1 ILO	1 200,09 €	1,77 €	65,82 €	1 132,50 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 1. Februar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Behandlungskosten der intravitrealen Injektionen und der erforderlichen postoperativen Kontrollen gegeben.

Die Applikation von allen drei Wirkstoffen erfolgt durch eine intravitreale Injektion. Für die intravitreale Injektion liegen GOP des EBM vor [GOP 31371/36371 (rechtes Auge), GOP 31372/36372 (linkes Auge) oder GOP 31373/36373 (beide Augen)]. Die Angaben der hier dargestellten Kosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge.

Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.

Die Fachinformationen von Faricimab, Aflibercept und Ranibizumab empfehlen, das Behandlungsintervall auf Basis der Krankheitsaktivität festzulegen, die anhand morphologischer Parameter und/oder Sehschärfe bzw. funktioneller Befunde bestimmt wird.

Das Kontrollintervall soll durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.

Für die vorgenommenen Kontrolluntersuchungen fallen bei allen Therapieoptionen Kosten an. Unter anderem liegen GOP des EBM für die Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Therapiesteuerung vor [GOP 06338 (rechtes Auge) oder GOP 06339 (linkes Auge)].

Häufigkeit und Art der eingesetzten Untersuchung können patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt können die entstehenden Kosten nicht quantifiziert werden.

Art der Leistung	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Faricimab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	96,42 € – 206,35	<u>1. Jahr:</u> 3 – 14 <u>Folgejahre:</u> 0 – 13,0	<u>1. Jahr:</u> 289,26 € – 2 888,90 € <u>Folgejahre:</u> 0 € – 2 682,55 €
Postoperative Behandlung (EBM 31716 oder 31717)	20,70 € – 28,88 €	<u>1. Jahr:</u> 3 – 14 <u>Folgejahre:</u> 0 – 13,0	<u>1. Jahr:</u> 62,10 € – 404,32 € <u>Folgejahre:</u> 0 € – 375,44 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	50,07 €	patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aflibercept, Ranibizumab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	96,42 € – 206,35	<u>1. Jahr:</u> 3 – 12 <u>Folgejahre:</u> 0 – 12,0	<u>1. Jahr:</u> 289,26 € – 2 476,20 € <u>Folgejahre:</u> 0 € – 2 476,20 €
Postoperative Behandlung (EBM 31716 oder 31717)	20,70 € – 28,88 €	<u>1. Jahr:</u> 3 – 12 <u>Folgejahre:</u> 0 – 12,0	<u>1. Jahr:</u> 62,10 € – 346,56 € <u>Folgejahre:</u> 0 € – 346,56 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	50,07 €	patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder

- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Faricimab (Vabysmo); Vabysmo 120 mg/ml Injektionslösung; Stand: Juli 2024

b) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Faricimab (Vabysmo); Vabysmo 120 mg/ml Injektionslösung; Stand: Juli 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 21. August 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Faricimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. August 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Faricimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 21. November 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 7. Januar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Januar 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2025 7. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Januar 2025 5. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Faricimab (neues Anwendungsgebiet: Makulaödem infolge eines retinalen Venenverschlusses)

Vom 20. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BAnz AT 10.04.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Faricimab gemäß dem Beschluss vom 6. April 2023 (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) zuletzt geändert am 27. Juni 2023 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Faricimab

Beschluss vom: 20. Februar 2025
In Kraft getreten am: 20. Februar 2025
BAnz AT 24.04.2025 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2024):

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Februar 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Aflibercept oder Ranibizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Aflibercept oder Ranibizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

- a) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV)

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-85), sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV)

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV)

und

- b) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV)

circa 59 200 – 96 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vabysmo (Wirkstoff: Faricimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. November 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vabysmo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Faricimab muss durch in der Therapie des Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zur infektiösen Endophthalmitis und zu intraokularen Entzündungen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

c) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV)

und

d) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Faricimab	1. Jahr:	2 728,38 € – 12 732,44 €
	Folgejahre:	0 € – 11 822,98 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr:	289,26 € – 2 888,90 €
	Folgejahre:	0 € – 2 682,55 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr:	62,10 € – 404,32 €
	Folgejahre:	0 € – 375,44 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ⁶	
Gesamt	1. Jahr:	3 079,74 € – 16 025,66 €
	Folgejahre:	0 € – 14 880,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Aflibercept	1. Jahr:	3 112,23 € – 12 448,92 €
	Folgejahre:	0 € – 12 448,92 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr:	289,26 € – 2 476,20 €
	Folgejahre:	0 € – 2 476,20 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr:	62,10 € – 346,56 €
	Folgejahre:	0 € – 346,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ⁶	
Gesamt	1. Jahr:	3 463,59 € – 15 271,68 €
	Folgejahre:	0 € – 15 271,68 €
Ranibizumab	1. Jahr:	3 397,50 € – 13 590,00 €
	Folgejahre:	0 € – 13 590,00 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr:	289,26 € – 2 476,20 €

⁶ Aufgrund der individuellen Festlegung der Art und Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt können die entstehenden Kosten für alle Therapieoptionen nicht quantifiziert werden.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	
	Folgejahre:	0 € – 2 476,20 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr:	62,10 € – 346,56 €
	Folgejahre:	0 € – 346,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ⁶	
Gesamt	1. Jahr:	3 748,86 € – 16 412,76 €
	Folgejahre:	0 € – 16 412,76 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

b) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

c) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 24.04.2025 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. August 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Faricimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Januar 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab (Neues Anwendungsgebiet: Makulaödem infolge eines retinalen Venenverschlusses)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab (Neues Anwendungsgebiet: Makulaödem infolge eines retinalen Venenverschlusses)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Faricimab
- **Handelsname:** Vabysmo
- **Therapeutisches Gebiet:** Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1099)

Modul 1

(PDF 674,85 kB)

Modul 2

(PDF 938,11 kB)

Modul 3

(PDF 1,22 MB)

Modul 4

(PDF 3,21 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 5,02 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,17 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1123/>

02.12.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab (Neues Anwendungsgebiet: Makulaödem infolge eines retinalen Venenverschluss Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Faricimab (Vabysmo)

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV])

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses (VAV)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Faricimab:

- Ranibizumab oder Aflibercept

b) Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses (ZVV)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Faricimab:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Stand der Information: Juni 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 467,33 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 243,30 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2024
 - Mündliche Anhörung: 06.01.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.12.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Faricimab - 2024-09-01-D-1099*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.01.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.10.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.10.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Januar 2025 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Faricimab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	20.12.2024
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	19.12.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	20.12.2024
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), Retinologische Gesellschaft e.V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	20.12.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Simon	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Weber	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Stuwe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Flacke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Neitz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), Retinologische Gesellschaft e.V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)						
Hr. Prof. Dr. Bertram	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Feltgen	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Ziemssen	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	20. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Faricimab/Vabysmo®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.12.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Faricimab im neuen Anwendungsgebiet Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV; Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) (1). Diese Stellungnahme greift zunächst allgemeine Punkte auf. Darüber hinaus möchte Roche auf zwei spezifische Punkte der IQWiG-Nutzenbewertung eingehen: Die Berechnung der Zielpopulation und die Berechnung der Therapiekosten.</p> <p>Faricimab ist der erste bispezifisch wirkende Antikörper für die intraokulare Anwendung, da er neben der Bindung von vaskulärem endothelialelem Wachstumsfaktor A (VEGF-A, Vascular endothelial growth factor A) auch Angiopoietin 2 (Ang-2) selektiv erkennt und neutralisiert. VEGF-A und Ang-2 spielen eine zentrale Rolle in der Regulation von Neovaskularisation und Gefäßpermeabilität, woraus sich ein effektiver Wirkansatz zur Therapie von Makulödemen ergibt, die im Kontext von Retinopathien eine häufige Ursache für eine Erblindung darstellen. Seit 2022 ist Faricimab zur Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) und zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) zugelassen. Mit der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Zulassungserweiterung steht Faricimab nun auch Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses zur Verfügung. Das Makulaödem ist als Komplikation eines RVV die häufigste Ursache für</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen Visusverlust nach RVV, der sich auf schmerzlose Weise im Laufe von Stunden bis Tagen entwickelt (2). Permanente Einschränkungen des Sehvermögens treten dann auf, wenn es durch ein persistierendes Makulaödem zu irreversiblen Schäden in der Netzhaut kommt (3). Mit Faricimab steht betroffenen Patienten nun eine wertvolle Therapieoptionen zur Verhinderung einer dauerhaften Erblindung zur Verfügung.</p> <p>Die Zulassung beruht auf den randomisierten kontrollierten Studien BALATON und COMINO, in denen Faricimab mit Aflibercept verglichen wurde. Damit liegt Evidenz der Stufe Ib mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor. Aufgrund eines von der Fachinformation abweichenden Behandlungsschemas für Faricimab und Aflibercept und somit einer gemäß Einschätzung des G-BA inadäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind die Studien nicht für die Nutzenbewertung geeignet (4). Zu dieser Einschätzung kommt auch das IQWiG (1).</p> <p>Unabhängig von der Eignung der Studien für die Fragestellung der Nutzenbewertung besteht der Wert von Faricimab für beide Teilpopulationen (VAV und ZVV) aus</p> <ul style="list-style-type: none"> • einer hohen Wirksamkeit und einer guten Lebensqualität, die vergleichbar mit dem sehr guten Niveau bereits etablierter VEGF-Antagonisten sind, • einem guten Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitssignale, welches keinen Unterschied zur Vergleichstherapie aufweist, • und der Möglichkeit für mehr als 45 % der Patienten, im Studienverlauf eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger zu erreichen. 	<p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert im vorliegenden Anwendungsgebiet die beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) BALATON und COMINO. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, multizentrische RCTs zum Vergleich von Faricimab gegenüber Aflibercept. In die Studie BALATON wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV und in die Studie COMINO infolge eines ZVV oder eines hemiretinalen Venenverschlusses eingeschlossen.</p> <p>Beide Studien waren jeweils in zwei Behandlungsphasen unterteilt. In der ersten Behandlungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten bis einschließlich Woche 20 monatliche intravitreale Injektionen von Faricimab bzw. Aflibercept (insgesamt 6 Injektionen). Die primäre Analyse der Behandlungsphase 1 erfolgte zu Woche 24. Anschließend folgte eine nicht aktiv kontrollierte Behandlungsphase 2, in der alle Patientinnen und Patienten bis Woche 68 Faricimab und – zur Verblindung der Behandlungsintervalle – Scheininjektionen in unterschiedlichen patientenindividuellen Intervallen erhielten. Aus der Behandlungsphase 2 ergeben sich in Abwesenheit eines aktiven Vergleichs keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten.</p> <p>Aus den Vorgaben der Fachinformationen von sowohl Faricimab als auch Aflibercept ergibt sich, dass nach 3 initialen monatlichen Injektionen mit Faricimab bzw. Aflibercept die Behandlung in Abhängigkeit der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus formalen Gründen lässt sich kein Zusatznutzen ableiten.	<p>Krankheitsaktivität individuell angepasst werden kann („Treat and Extend“). Eine Flexibilisierung des Behandlungsregimes war in den Studien BALATON und COMINO ausschließlich in der zweiten, nicht mehr vergleichend angelegten Studienphase möglich.</p> <p>In der Studie BALATON lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Visus sich bei der Analyse der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) zu Woche 24 um ≥ 15 Buchstaben verbessert hatte, bei 53 % im Faricimab-Arm und 55 % im Aflibercept-Arm. In der Studie COMINO erreichten 54 % unter Faricimab und 55 % unter Aflibercept eine Visusverbesserung um ≥ 15 Buchstaben zu Woche 24. Circa 50 % (Studie BALATON) bzw. 53 % (Studie COMINO) der Patientinnen und Patienten erreichten diese Verbesserung dabei bereits zu Woche 12. Die Analysen zur durchschnittlichen Visusverbesserung sowie zentralen Subfelddicke aller Patientinnen und Patienten zeigen dabei eine Plateaubildung zwischen Woche 8 bis 12. Somit ist davon auszugehen, dass in den Studien BALATON und COMINO bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten bereits nach 8 bis 12 Wochen eine Stabilisierung der Erkrankung eingetreten ist und eine individuelle Flexibilisierung des Behandlungsschemas gemäß Fachinformation angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Da in beiden Studien die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation von sowohl Faricimab als auch Aflibercept bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten angezeigt gewesen wäre, nicht vorgesehen war, werden in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier beide Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.6.f	<p>Anmerkung 1: Das IQWiG geht von einer Unterschätzung der Untergrenze der Zielpopulation aus, da diese ausschließlich unter 75-Jährige mit einer mindestens moderaten Visusbeeinträchtigung ($\geq 0,5$ logMAR) umfasse. Bei der Berechnung der Zielpopulation wurden jedoch auch Patienten mit einer milden Visusbeeinträchtigung ($\geq 0,1$ logMAR) eingeschlossen, die bei der Beschreibung des Rechenweges im Modultext nicht aufgeführt waren (5, 6). Dennoch könnte bei der Untergrenze, auch aus der Sicht von Roche, wegen der Nichtberücksichtigung der 75-jährigen und älteren Patienten eine Unterschätzung vorliegen. Eine Hinzunahme der betreffenden Alterskohorte in der Bevölkerung (5.520.400 Frauen und 3.837.600 Männer) unter Annahme einer Prävalenz von 0,84 % (Frauen) und 1,01 % (Männer) führt zu zusätzlichen 85.131 Patienten (46.371 Frauen und 38.760 Männer) und damit zu insgesamt 281.331 Patienten mit RVV (6, 7). Diese Zahl liegt nun über der im Modell berechneten, um die Alterskohorte der 35- bis 54-Jährigen hochgerechneten Obergrenze von 267.979 Patienten (68.147/25,43 %)(5, 6). Die entsprechende Multiplikation mit dem höheren bzw. niedrigeren Anteil mit Visusbeeinträchtigung führt zu einer Untergrenze der Zielpopulation von 67.343 Patienten (267.979*25,13 %) und einer Obergrenze von 71.543 Patienten</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen sind durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten ab 75 Jahren in der Untergrenze sowie aufgrund einer unzureichenden Berücksichtigung milder Visusbeeinträchtigungen ($\geq 0,5$ logMAR) in beiden Grenzen unterschätzt. Dem Beschluss werden daher nicht die im Dossier vorgelegten Zahlen, sondern die nachgereichten Angaben aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren sowie das Addendum des IQWiG zugrunde gelegt.</p> <p>Die nachgereichte Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers ist vor dem Hintergrund der Berücksichtigung der fehlenden Alterskohorten adäquater als die ursprüngliche Herleitung. Für die Obergrenze der Spanne wird jedoch die Neuberechnung des IQWiG herangezogen, welche einen höheren Anteilswert an Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigungen ($\geq 0,3$ logMAR) berücksichtigt. Unsicherheiten ergeben sich aus dem übertragenen Prävalenzwert auf die Altersgruppe ab 75 Jahren sowie fehlenden Angaben zum Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einem logMAR-Wert von 0,2 bis $< 0,3$.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(281.331*25,43 %) in 2024 in Deutschland. Bei einem GKV-Anteil von 87,86 % ergibt sich die unten genannte Spanne der Patienten in der GKV im selben Jahr (5, 8, 9). Vorgeschlagene Änderung: Zielpopulation: 67.343 - 71.543 Patienten Patienten in der GKV: 59.168 - 62.858 Patienten</p>	
S. II.12ff	<p>Anmerkung 2: Roche hält an seiner Darstellung im Dossier und insbesondere der medizinischen Herleitung der Anzahl der notwendigen Behandlungen (pro Auge) in der Ober- und Untergrenze fest. Dennoch sei an dieser Stelle darauf verwiesen, dass wenn der G-BA bezogen auf die Anzahl der Injektionen der Untergrenze abweichend der Argumentation des IQWiG folgt, dies im Sinne der Gleichbehandlung zwingend auch für Faricimab erfolgen muss. Insbesondere ist mit Hinblick auf die Regelungen der jeweiligen Fachinformationen dieselbe Anzahl an Injektionen für Faricimab und die Wirkstoffe der zVT für die Untergrenze in den Folgejahren anzusetzen (10, 11).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2025).</p>

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Faricimab (Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems bei retinalem Venenverschluss) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 20.11.2024.
2. Jonas JB, Monés J, Glacet-Bernard A, Coscas G. Retinal Vein Occlusions. *Dev Ophthalmol*; 58:139–67, 2017. doi: 10.1159/000455278.
3. Sacconi R, Giuffrè C, Corbelli E, Borrelli E, Querques G, Bandello F. Emerging therapies in the management of macular edema: a review. *F1000Res*; 8, 2019. doi: 10.12688/f1000research.19198.1.
4. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-107 Faricimab zur Behandlung des Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses: 2023-B-107; 2023.
5. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*; 13(7):1254–63, 2015. doi: 10.1111/jth.12982.
6. DESTATIS. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - BEV-VARIANTE-02 (G2L2W2): Bevölkerung in 1000 (Prognose) nach der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2024.
7. Roche. Berechnungen zur Prävalenz, Retinaler Venenverschluss; 2024.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023: Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13 Stand: 07. Mai 2024; 2024.
9. DESTATIS. Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht.; 2023.
10. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand: Juli 2024; 2024.
11. Bayer AG. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand: September 2023; 2023.

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	17. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Faricimab (Vabysmo®) (2024-09-01-D-1099)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 2. Dezember 2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Faricimab im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) (Europäische Kommission, 2024) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung von Augenerkrankungen. Der Schwerpunkt von Boehringer liegt dabei auf vaskulären und neuronalen Fehlfunktionen sowie auf Augenerkrankungen, die durch Entzündungen hervorgerufen werden. Boehringer verfolgt gleichermaßen orale und intravitreale Behandlungsansätze und untersucht darüber hinaus auch Möglichkeiten der Gentherapie. Die Kernindikationen sind: diabetische Makula-Ischämie, geografische</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Atropie, nicht-proliferative diabetische Retinopathie, Morbus Stargardt-Syndrom, sowie die feuchte altersbedingte Makuladegeneration. In der Indikation der diabetischen Retinopathie beispielsweise läuft aktuell eine Phase II-Studie des Wirkstoffs BI 764524.</p> <p>Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Faricimab.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Faricimab (Vabysmo®) eine medizinisch-fachliche Beraterin einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Sachverständigen zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von Boehringer unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers bzgl. der Expertenbeteiligung des IQWiG werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die die medizinisch-fachliche Beraterin auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024). Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers bzgl. der Expertenbeteiligung des IQWiG werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Boehringer begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Das IQWiG führt aus, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024). Für Boehringer stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers bzgl. der Patientenbeteiligung des IQWiG werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Im Anschluss an das schriftliche Stellungnahmeverfahren und vor einer Beschlussfassung über die Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss den Stellungnahmeberechtigten nach Absatz 1 Gelegenheit, zu der Nutzenbewertung auch mündlich Stellung zu nehmen. Soweit sie eine schriftliche Stellungnahme nach Absatz 1 abgegeben haben, können an der mündlichen Anhörung die Sachverständigen sowie jeweils maximal zwei Vertreter der nach Absatz 1 stellungnahmeberechtigten Organisationen und betroffenen Unternehmer teilnehmen.</p> <p>Die schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen nach Absatz 1 und 2 werden in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2024, Juli 26). Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels, Vabysmo. Abgerufen 12. Dezember 2024, von https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240726163393/anx_163393_de.pdf
- [2]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024, Dezember 2). IQWiG-Berichte – Nr. 1885, Faricimab. Abgerufen 12. Dezember 2024, von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7903/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Faricimab_D-1099.pdf

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	20.12.2024
Stellungnahme zu	Faricimab (Vabysmo)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung zu Faricimab (Vabysmo) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Faricimab ist zugelassen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems 1) infolge eines VAV, sowie 2) infolge eines ZVV. Für beide Patientengruppen legt der G-BA Ranibizumab oder Aflibercept als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da sich die vom Hersteller eingereichten Studien nicht für die Nutzenbewertung eignen würden. Die Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens stimmt mit der des Herstellers überein.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. (DOG), der Retinologischen Gesellschaft e.V. (RG), des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Datum	14.12.2024
Stellungnahme zu	Faricimab/ Vabysmo®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), Retinologische Gesellschaft e.V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DOG, RG, BVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In diesem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab zur Behandlung eines Makulaödems nach retinalem Venenverschluss (RVV) soll Stellung genommen werden, ob ein Zusatznutzen von Faricimab im Vergleich zum Komparator Aflibercept 2 mg ausgesprochen werden kann.</p> <p>Die zugrunde gelegten Studien sind die beiden randomisierten, doppelverblindeten und kontrollierten BALATON (Venenastverschluss; VAV) und COMINO (Zentralvenenverschluss; ZVV; und Hemi-Zentralvenenverschluss; Hemi-ZVV) (EudraCT Nummer: 2020-000440-63 und 2020-000441-13, NCT04740905 und NCT04740931).</p> <p>In der Dossierbewertung des IOWiG (A24-85 vom 27.08.2024, https://doi.org/10.60584/A24-85) wurde hauptsächlich diskutiert, ob die beiden Studien für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden können. Die Ergebnisse beider Studien nach 24-Wochen wurden gemeinsam schriftlich publiziert (1), die 72-Wochen Ergebnisse beider Studien in einem Vortrag vorgestellt (2).</p> <p>Der Studienaufbau sah bis zu Woche 24 eine monatliche intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) von Faricimab 6 mg mit einem Volumen von 0,05 ml oder eine entsprechenden monatlichen IVOM des Komparators Aflibercept 2 mg in einem Volumen von 0,05 ml vor (3). Nach Woche 24 wurden die gesamte Studienpopulation ausschließlich mit Faricimab 6 mg behandelt, die Variable war nun der Abstand zwischen den Injektionen, die mittels eines definierten Wiederbehandlungsschema (Treat-and-Extend) verabreicht wurden. Für eine vergleichende Bewertung können also nur Ergebnisse der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DOG, RG, BVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ersten 24 Wochen zur Beurteilung eines eventuellen Zusatznutzens herangezogen werden. In der BALATON-Studie wurden 553 Patientinnen und Patienten mit Venenastverschluss rekrutiert, in der COMINO-Studie waren es 729 mit (Hemi-)Zentralvenenverschluss. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung darauf hingewiesen, dass ein Zusatznutzen aufgrund des Studiendesigns nicht abgeleitet werden kann. In ihrer Beurteilung zitieren sowohl der pU, als auch das IQWiG die Fachinformation und die gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft e.V. (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) (4). Hierbei werden initial 3 monatliche Injektionen empfohlen, anschließend soll eine Wirksamkeitskontrolle erfolgen. Es können mehr IVOM erforderlich werden. Es soll nach dem 3er-Upload weiterbehandelt werden, wenn „aufgrund des Befundes eine positive Beeinflussung des funktionellen und morphologischen Ergebnisses durch die IVOM-Behandlung erwartet werden kann.“</p> <p>In den Zulassungsstudien von Aflibercept wurden initial 6 IVOM in einem monatlichen Abstand durchgeführt (5,6). In den Zulassungsstudien BALATON und COMINO hatten aber 80% der Betroffenen bereits nach 3 IVOM in monatlichem Abstand einen signifikanten Visusanstieg von ≥ 15 ETDRS Buchstaben und keinen Zusatznutzen durch weitere Injektionen. Ein danach ausbleibender weiterer Visusanstieg bedeutet aber nicht, dass zur Aufrechterhaltung des Visugewinns weitere Injektionen erforderlich sind und eine Weiterbehandlung nicht sinnvoll gewesen ist. Im Gegenteil, denn im</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert im vorliegenden Anwendungsgebiet die beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) BALATON und COMINO. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, multizentrische RCTs zum Vergleich von Faricimab gegenüber Aflibercept. In die Studie BALATON wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV und in die Studie COMINO infolge eines ZVV oder eines hemiretinalen Venenverschlusses eingeschlossen.</p>

Stellungnehmer: DOG, RG, BVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinischen Alltag wird eine hohe Rezidivrate der Netzhautschwellung nach längerer Behandlungspause gesehen. Die Weiterbehandlung bei gutem funktionellen und morphologischen Befund sollte daher als Aufrechterhaltung und als Stabilisierung der Visusverbesserung interpretiert werden.</p> <p>Im Detail ergeben sich aus dem Modul 4A für die BALATON-Studie folgende Visuswerte (Seite 10): Faricimab 6 mg - Visusanstieg von initial 57,5 auf 71,1 Buchstaben zum Zeitpunkt der 3. IVOM (Woche 8), danach Anstieg bis Woche 24 auf 74,46 Buchstaben. Aflibercept 2 mg – Visusanstieg von initial 57,64 auf 72,5 Buchstaben zum Zeitpunkt der 3. IVOM (8 Wochen), danach Anstieg bis Woche 24 auf 75,12 Buchstaben.</p> <p>In der COMINO-Studie (Seite 19) sind folgende Ergebnisse aus der Tabelle ablesbar: Faricimab 6 mg - Visusanstieg von initial 50,25 auf 65,63 Buchstaben zum Zeitpunkt der 3. IVOM (Woche 8), danach Anstieg bis Woche 24 auf 67,67 Buchstaben. Aflibercept 2 mg – Visusanstieg von initial 50,71 auf 67,14 Buchstaben zum Zeitpunkt der 3. IVOM (8 Wochen), danach Anstieg bis Woche 24 auf 68,19 Buchstaben.</p> <p>Die morphologischen Parameter mittels Optischer Kohärenztomografie (OCT) bestätigen das schnelle Ansprechen innerhalb von 3 Monaten. BALATON: Faricimab 6 mg: Zentrale Netzhautdicke initial 558,32 µm, nach 3 IVOM (Woche 8) 258,08 µm und nach 24 Wochen 246,48 µm. COMINO: Faricimab 6 mg: Zentrale Netzhautdicke initial 558,12 µm, nach 3 IVOM (Woche 8) 260,88 µm und nach 24 Wochen 254,09 µm. Anhand dieser Daten ist die maximale Wirksamkeit nach 3 IVOM erreicht. Das Studiendesign war daher mit einer möglichen</p>	<p>Beide Studien waren jeweils in zwei Behandlungsphasen unterteilt. In der ersten Behandlungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten bis einschließlich Woche 20 monatliche intravitreale Injektionen von Faricimab bzw. Aflibercept (insgesamt 6 Injektionen). Die primäre Analyse der Behandlungsphase 1 erfolgte zu Woche 24. Anschließend folgte eine nicht aktiv kontrollierte Behandlungsphase 2, in der alle Patientinnen und Patienten bis Woche 68 Faricimab und – zur Verblindung der Behandlungsintervalle – Scheininjektionen in unterschiedlichen patientenindividuellen Intervallen erhielten. Aus der Behandlungsphase 2 ergeben sich in Abwesenheit eines aktiven Vergleichs keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten.</p> <p>Aus den Vorgaben der Fachinformationen von sowohl Faricimab als auch Aflibercept ergibt sich, dass nach 3 initialen monatlichen Injektionen mit Faricimab bzw. Aflibercept die Behandlung in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität individuell angepasst werden kann („Treat and Extend“). Eine Flexibilisierung des Behandlungsregimes war in den Studien BALATON und COMINO ausschließlich in der zweiten, nicht mehr vergleichend angelegten Studienphase möglich.</p> <p>In der Studie BALATON lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Visus sich bei der Analyse der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) zu Woche 24 um ≥ 15 Buchstaben verbessert hatte, bei 53 % im Faricimab-Arm und 55 % im Aflibercept-Arm. In der Studie COMINO erreichten 54 % unter Faricimab und 55 % unter Aflibercept eine Visusverbesserung um ≥ 15 Buchstaben zu Woche 24. Circa 50 % (Studie BALATON) bzw. 53 % (Studie COMINO) der Patientinnen und Patienten erreichten diese Verbesserung dabei bereits zu Woche 12. Die Analysen zur durchschnittlichen Visusverbesserung sowie zentralen Subfelddicke aller Patientinnen und Patienten zeigen dabei eine Plateaubildung</p>

Stellungnehmer: DOG, RG, BVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überdosierung in einem oder beiden Behandlungsarmen verbunden. Daher ist die Vergleichbarkeit bezüglich eines Zusatznutzens eingeschränkt.</p> <p>Als Komparator wurde Aflibercept 2mg verwendet, was nach Einschätzung der DOG, RG und BVA geeignet erscheint (4). Die weitere für die Indikation zugelassene Anti-VEGF-Substanz Ranibizumab 0,5 mg lässt keine anderen Ergebnisse erwarten (5).</p> <p>Die Abschätzung der Größe der Zielpopulation unterliegt relevanten Unsicherheiten. Nachdem venöse Verschlüsse eine klare Zunahme mit dem Lebensalter zeigen, sollte die Schätzung auf Daten Bezug nehmen, die nicht nur innerhalb einer definierten Altersgruppe oder Region erhoben wurden.</p> <p>Zusammenfassend schließen wir uns der Einschätzung des pU und des IQWiG an, dass man wegen formaler Gründe aus den vorgelegten Studien keinen Zusatznutzen ableiten kann.</p> <p>Aus den Studiendaten können aber weitere hilfreiche Informationen abgeleitet werden. Neben der hohen funktionellen und morphologischen Effektivität ist auch das Nebenwirkungsprofil des Faricimab zu erwähnen. In der Originalpublikation werden 8 Patienten mit intraokularer Entzündung (IOI) für die COMINO-Studie beschrieben, während der pU im Dossier 4 jeweils 1 Ereignis für beide Studien nennt (Seite 161, 162).</p>	<p>zwischen Woche 8 bis 12. Somit ist davon auszugehen, dass in den Studien BALATON und COMINO bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten bereits nach 8 bis 12 Wochen eine Stabilisierung der Erkrankung eingetreten ist und eine individuelle Flexibilisierung des Behandlungsschemas gemäß Fachinformation angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Da in beiden Studien die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation von sowohl Faricimab als auch Aflibercept bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten angezeigt gewesen wäre, nicht vorgesehen war, werden in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier beide Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Für Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) ist der Zusatznutzen von Faricimab nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DOG, RG, BVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Systemische Nebenwirkungen nach 24 Wochen wurden in den Studien mit 5,8-6,4% in den Faricimab-behandelten Patienten berichtet. In der Aflibercept-Gruppe waren es 3,3-6,0% (1).</p> <p>Weil nicht selten die Notwendigkeit einer mehrjährigen Behandlung besteht, besteht Interesse an Studiendaten über längere Verlaufszeiträumen. In der zweiten Studienphase, in der leider alle Patienten nur mit Faricimab behandelt wurden, wurden zwischen Woche 24 und 72 längere Intervalle zwischen den IVOMs erreicht. In 60% (BALATON) bzw. 46,5% (COMINO) der Patientinnen und Patienten konnte das Behandlungsintervall auf mindestens 12 Wochen ausgedehnt werden. Durch diesen Erkenntnisgewinn wird Faricimab 6 mg in der Behandlung des Makulaödems bei retinalem Venenverschluss eine weitere wichtige Therapieoption darstellen. Evidenzbasierte Daten zum Vergleich der Wirkdauer und dem erreichten injektionsfreien Intervall der jeweiligen Anti-VEGF-Präparate liegen leider nicht vor und wären für die Abschätzung eines Zusatznutzens nach der Upload-Phase erforderlich. Da die von dem Krankheitsbild Betroffenen individuell unterschiedlich auf die verschiedenen IVOM-Präparate ansprechen, ist Faricimab auch eine wichtige weitere Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit unzureichendem oder fehlendem Ansprechen auf andere Wirkstoffe (7).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zur zweiten Studienphase werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DOG, RG, BVA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, u. a.: Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmology* 2024; 131: 950–60.
2. Tadayoni R: Faricimab in RVO: 72-Week Results from the BALATON and COMINO Phase 3 Studies. 2024 Feb 3; Virtual.
3. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft e. V. (RG): Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur intravitrealen Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss: Therapeutische Strategien, Stand 24.04.2018. *Ophthalmol* 2018; 115: 842–54.
4. Holz FG, Roider J, Ogura Y, u. a.: VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 278–84.
5. Boyer D, Heier J, Brown DM, u. a.: Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012; 119: 1024–32.
6. Feltgen N, Pfau K, Callizo J: [Retinal Vein Occlusions]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2024;

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Faricimab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Januar 2025

von 13:00 Uhr bis 13:22 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Simon

Frau Dr. Weber

Frau Dr. Stuwe

Herr Dr. Flacke

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. (DOG)**:

Herr Prof. Dr. Feltgen

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Herr Prof. Dr. Bertram

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Neitz

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben heute den 6. Januar, und es ist, glaube ich, noch früh genug, um Ihnen allen ein gutes neues Jahr zu wünschen. – Wir müssen uns wieder der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zuwenden und beschäftigen uns jetzt mit Faricimab, neues Anwendungsgebiet Visusbeeinträchtigungen aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. November des vergangenen Jahres. Wir haben Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma AG, von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und vom Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Das ist eine gemeinsame Stellungnahme dieser drei Organisationen. Wir haben auch eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller bekommen.

Ich muss zunächst der guten Übung folgend die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Simon, Frau Dr. Weber, Frau Dr. Stuwe und Herr Dr. Flacke, für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft Herr Professor Dr. Feltgen, Herr Professor Dr. Ziemssen [*Korrektur: Herr Prof. Dr. Ziemssen hat nicht an der mündlichen Anhörung teilgenommen*] und Herr Professor Dr. Bertram, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Neitz sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Stuwe (Roche): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Stuwe, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass wir zu Beginn aus unserer Sicht zentrale Punkte benennen dürfen. Bevor ich allerdings damit beginne, stellt sich unser Team kurz vor.

Herr Dr. Flacke (Roche): Guten Tag, mein Name ist Jan-Paul Flacke. Ich bin seitens Roche für die medizinischen Inhalte der Nutzenbewertung verantwortlich.

Frau Dr. Simon (Roche): Guten Tag, mein Name ist Daniela Simon. Ich vertrete die Abteilung HTA und bin für die Erstellung des Nutzendossiers verantwortlich.

Frau Dr. Weber (Roche): Guten Tag, mein Name ist Enya Weber und ich bin die verantwortliche Statistikerin für die Dossiererstellung.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Mein Name ist Evelyn Stuwe. Ich bin Teamlead in der Abteilung HTA von Roche. Heute besprechen wir, wie schon angekündigt, das Arzneimittel Faricimab in der Behandlung des retinalen Venenverschlusses, einer schwerwiegenden Erkrankung des Auges. Hier kommt es durch einen Gefäßverschluss zu einer Mangeldurchblutung der Netzhaut und daraufhin zu einer Entzündungsreaktion sowie Flüssigkeitsansammlungen. Es entsteht ein sogenanntes Makulaödem.

Für den Patienten bedeutet das einen schrittweisen Verlust der Sehkraft bis hin zu einer möglichen Erblindung. Makulaödeme, die durch solch einen retinalen Venenverschluss verursacht werden, werden heute standardmäßig mit Inhibitoren des Wachstumsfaktors

VEGF behandelt. Diese Therapie wirkt direkt auf die zugrunde liegende Pathogenese der Erkrankung und gilt als äußerst wirksam. Die Behandlung erfolgt direkt durch eine Spritze ins Auge der Patienten. Patienten mit einem retinalen Venenverschluss sind oft auf eine langfristige Therapie angewiesen, um das Fortschreiten der Erkrankung und letztlich eine Erblindung zu verhindern.

Wie gesagt, stehen den Behandlern wirksame Therapien zur Verfügung, und dennoch besteht weiterhin der Bedarf an Therapien, die längere und flexiblere Behandlungsintervalle ermöglichen. Hier ist Faricimab eine wirksame Erweiterung der Therapieoptionen.

Die Daten, die die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet begründen, stammen aus zwei großen, randomisierten und kontrollierten klinischen Studien. Hier wurde Faricimab direkt gegen eine etablierte VEGF-hemmende Standardtherapie mit Aflibercept verglichen. Die Studien waren in zwei Teile aufgeteilt, der erste Teil Woche 1 bis 20 und der zweite ab Woche 24 bis Woche 72. Teil 1 war darauf ausgelegt, eine Aussage zur Nichtunterlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept zu treffen. Die Dosierung von Aflibercept im Kontrollarm wurde hier gemäß der Zulassungsstudien von Aflibercept gewählt, und dort wurde die vierwöchige Dosierung bis Woche 20 als wirksam bestätigt.

Mit diesem Studiendesign wurde sichergestellt, dass Patienten mit einem hohen Therapiebedarf nicht untertherapiert sind. Von daher wurde Faricimab direkt mit einer hochwirksamen Vergleichstherapie verglichen. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist die Evidenz nicht geeignet, und dies wird auch vom IQWiG so bestätigt.

Teil 2 der Studie diente der Generierung von Evidenz zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Faricimab bis Woche 72 und ermöglicht eine Auswertung individueller Dosierungsintervalle. In diesem Teil wurden die Daten nicht mehr vergleichend erhoben. Sie demonstrieren, dass verlängerte und individualisierte Behandlungsintervalle unter Faricimab möglich sind, was somit eine individuelle Anpassung der Therapie an den tatsächlichen Bedarf der Patienten ermöglicht. Konkret konnten mehr als 45 Prozent der Patienten im Studienverlauf eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger erreichen. Dadurch lässt sich die Therapiebelastung deutlich verringern, ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen.

Dass die Wirksamkeit von Faricimab mit dem guten Niveau bereits etablierter VEGF-Antagonisten vergleichbar ist, zeigen die Daten des ersten, des vergleichenden Teils der Studien. Hier wird auch das gute Sicherheitsprofil von Faricimab ohne das Auftreten neuer Sicherheitssignale bestätigt.

Faricimab führt zu einer klinisch relevanten Steigerung der BCVA-basierten Sehschärfe auf ein vergleichbar hohes Niveau wie Aflibercept. Auch die zentrale Subfelddicke – das ist ein Maß für die Flüssigkeitsansammlung im Auge – wurde unter Faricimab im gleichen Ausmaß wie unter Aflibercept reduziert. In beiden Studienarmen war bis zum primären Endpunkt, 24 Wochen nach Studienbeginn, bei über 90 Prozent der Patienten kein Makulaödem mehr nachweisbar. Diese Wirkung wurde bei einer vergleichbaren Lebensqualität für die Patienten erzielt.

Wir sehen in Faricimab eine wirksame Therapieoption mit einem eindeutigen patientenrelevanten Nutzen, sowohl medizinisch als auch im Hinblick auf die Versorgungspraxis. – Vielen Dank, wir freuen uns nun auf die anschließende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Stuwe, für diese Einführung. – Meine erste Frage knüpft an das an, was Sie zu den unterschiedlichen Behandlungsintervallen gesagt haben. Wir haben durchaus gesehen, dass es hier Unterschiedlichkeiten gibt. Deshalb frage ich die Kliniker, weil wir keine konkreten Angaben in den Fachinformationen von sowohl Aflibercept wie auch von Ranibizumab haben: Wie genau bzw. in welchen Intervallen, welcher Länge erfolgt die Verlängerung der Behandlungsintervalle mit Aflibercept bzw. Ranibizumab, sobald mit initialen monatlichen Intervallen ein stabiler Befund erreicht ist? Das ist sehr wichtig für die Frage, ob wir hier zu einer Verlängerung kommen, die für die Patienten relevant

ist, oder nicht. Wer kann uns dazu von den Klinikern etwas sagen? Bitte am besten im Chat schreiben, weil ich Sie nicht alle auf dem Bildschirm habe, sodass das Handheben nicht reicht. Herr Feltgen, bitte.

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Es ist so, dass wir sowohl bei Ranibizumab als auch bei Aflibercept eigentlich immer bei dem akuten Krankheitsbild des Venenverschlusses mit einer monatlichen Dreiergabe, wie Sie gesagt haben, beginnen und dann anfangen zu extendieren, also in der Regel die Abstände von Spritze zu Spritze um zwei Wochen verlängern, wenn der morphologische Befund Ruhe verspricht; das sogenannte Treat-and-Extend-Schema, das ist das, was wir bei sehr vielen Netzhauterkrankungen anwenden und versuchen, uns sozusagen aus dem Verhältnis herauszuschleichen. Das ist das, was man auch mit Faricimab machen würde, dass man erst einmal einen Block von drei Spritzen macht und dann anfängt, die Intervalle auszudehnen. Das wäre ein logisches und sinnvolles Vorgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Feltgen. – Jetzt gebe ich an die Bänke, Patientenvertretung frei. Wer hat Fragen? – Ich habe zunächst Frau Reuter von der KBV, dann Herrn Gehrig von der Patientenvertretung. Frau Reuter, bitte.

Frau Reuter: Vielleicht habe ich das gerade nicht richtig mitbekommen. Ich würde gerne nachfragen, wie die maximalen Intervalle sind, auf die bei dem Vorgehen verlängert wird, was Sie gerade beschrieben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dr. Bertram, können Sie das ergänzen?

Herr Prof. Dr. Bertram (DOG): Man extendiert, je nachdem, wie der Befund ist. Wenn der Befund zum Beispiel nicht oder wenig gebessert wurde, würde man sogar das Medikament wechseln. Das gibt es auch. Das sollten wir nicht vergessen. Deshalb ist es gut, wenn wir verschiedene Präparate auf dem Markt haben, die uns weiterhelfen. Es gibt auch Leute, die hören nach dem Initialen auf, wenn das ganz trocken ist, und machen nur bei Bedarf weitere Spritzen. Das gibt es auch. Aber meistens extendiert man, und zwar über zwei oder vier Wochen Extension. Wenn sich für vier, sechs Monate nichts tut, hört man mit der Spritzen Therapie auf. Das ist keine lebenslange Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bertram. – Frau Reuter, Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Reuter: Habe ich das richtig verstanden, dass man vier bis sechs Monate im maximalen Intervall zwischen zwei Injektionen geben würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bertram, Sie haben den Daumen gehoben. Das ist für das Protokoll schlecht.

Herr Prof. Dr. Bertram (DOG): Ja, das ist richtig so. Man geht nie unter vier Wochen. Das ist das Minimum. Das ist auch in der QS des G-BA für diese Therapie so geregelt. Man extendiert meistens bis vier oder sechs Monate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reuter, Frage beantwortet?

Frau Reuter: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Gehrig, bitte.

Herr Gehrig: Meine Frage bezieht sich auch auf die Therapiesteuerung. Welche Untersuchungsmethoden sind für ein adäquates Monitoring und für eine adäquate Therapiesteuerung notwendig?

Meine zweite Frage wäre: Gibt es bezüglich des Stellenwertes dieser Untersuchungsmethode grundsätzliche Unterschiede zwischen dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet und den Anwendungsgebieten diabetisches Makulaödem und neovaskuläre AMD?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gehrig. – Wer kann dazu etwas sagen? Herr Feltgen, bitte.

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Das mache ich gern, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Herr Gehrig, ich grüße Sie und vielen Dank für die Fragen. Eine Frage war, ob es einen prinzipiellen Unterschied gibt. Ja, ein wenig gibt es einen Unterschied, weil der Venenverschluss ein sehr akutes Ereignis ist und wir relativ schnell nach dem Ausbruch des Geschehens an die Patienten herankommen. Das ist beim Diabetes oder bei der Makuladegeneration oft nicht so. Deshalb ist es am Anfang wichtig, dass wir intensiv therapieren.

Die zweite Frage war nach den Untersuchungen. Da ist das, was ein Augenarzt immer macht, Visus, Augendruck, aber vor allem das OCT neben der Funduskopie. Das OCT ist für uns ein sehr wichtiges Kriterium, die Netzhautdicke zu bestimmen und damit abzuleiten, ob die Therapie wirkt und wie stark sie wirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Feltgen. – Herr Gehrig, Frage beantwortet? Ich glaube nicht komplett. Sie hatten noch nach Unterschieden bei der Diagnostik gefragt.

Herr Gehrig: Ja, ich möchte gerne nachfragen, ob es, was die Aussagekraft des OCT anbelangt, grundsätzliche Unterschiede zwischen dem retinalen Venenverschluss und einem diabetischen Makulaödem oder einer feuchten AMD gibt. Spielen andere Beurteilungskriterien außer dem Makulaödem und der Detektion von Flüssigkeit bei diesem Anwendungsgebiet eine dominierende Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bertram, bitte.

Herr Prof. Dr. Bertram (DOG): Ja, man kann zum Beispiel mit dem OCT sehen, inwieweit es Gewebsschäden gibt, also ob da Schichten ausgefallen, ob schon deutliche Schäden eingetreten sind. Schlechte Sehschärfe kann nicht nur durch Flüssigkeit oder Wasser kommen, sondern auch durch Gewebsschäden. Das kann man mit dem OCT deutlich besser diagnostizieren als mit einer Funduskopie alleine. Deshalb gehört es eigentlich generell dazu, dass man OCT-Untersuchungen macht, um abzugrenzen, ob eine sinnvolle Therapieindikation besteht, weil ich die Narben oder die defekten Sehzellen mit der Spritzen Therapie nicht wieder hinbekomme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frage beantwortet, Herr Gehrig?

Herr Gehrig: Vielen Dank. Darf ich trotzdem noch einmal nachfragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Natürlich.

Herr Gehrig: Vielleicht namentlich an Herrn Bertram: Gibt es Zahlen, welcher Anteil an Patienten mit einem retinalen Venenverschluss im Rahmen von Selektivverträgen behandelt oder regulär über EBM abgerechnet wird?

Herr Prof. Dr. Bertram (DOG): Oh, dazu kenne ich keine Daten, aber ich schätze die Hälfte ungefähr. Das ist von Bundesland zu Bundesland sehr unterschiedlich. In Nordrhein-Westfalen wird fast nur über Verträge behandelt, in anderen Bundesländern weitgehend über EBM, also ich schätze halbe, halbe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen bitte. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Wir haben in Übereinstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer leider keine vergleichende Studie vorliegen. Das war zuletzt bei Brolicizumab anders. Da hatten wir eine Studie mit einem patientenindividuellen Treat-and-Extend-Dosierungsschema in beiden Armen, die Studie TALON. Nun war es hier so, dass die EMA im Rahmen ihrer Beratung ausdrücklich empfohlen hat, ein Treat-and-Extend-Dosierungsschema in beiden Armen in dieser Studie durchzuführen. Daher noch einmal die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, warum er der Empfehlung der EMA nicht gefolgt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte das für den pU machen? – Frau Simon, bitte.

Frau Dr. Simon (Roche): Ziel der beiden Studien BALATON und COMINO war die Prüfung auf Nichtunterlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept. Das Ziel wurde in beiden Studien erreicht, und Frau Dr. Stuwe hat es angesprochen: Teil 2 der Studien hat noch Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bis Woche 72 geliefert. Aber der Fokus lag in beiden Studien auf Teil 1 der Studien. Das Ziel wurde erreicht. Es liegt solide Evidenz für beide Teilpopulationen vor.

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung sind die Daten leider nicht geeignet. Aber, um noch einmal darauf zurückzukommen, bei der Wahl des Therapieschemas für Teil 1 der Studien, des Therapieschemas für den Komparator Aflibercept hat man sich an den Zulassungsstudien zu Aflibercept orientiert, und das ist auch mit der EMA abgestimmt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Das muss ich wohl so hinnehmen. Es ist sehr schade, dass wir keine geeignete Evidenz für die Nutzenbewertung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Keine. Dann sind wir auch schon durch. Wir müssen es nicht künstlich verlängern. Möchte Roche Pharma zum Abschluss eine kurze Zusammenfassung geben? – Bitte, Frau Stuwe.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Herr Professor Hecken, das mache ich gerne. Vielen Dank. – Vielen Dank für die Diskussion, auch wenn sie kurz war, für die Anmerkungen und Fragen. Wir haben aus der Klinik gehört, dass die Möglichkeit einer individuellen Anpassung der Therapie relevant ist. Für Faricimab liegen Daten vor, dass Intervalle von bis zu 16 Wochen möglich sind. Somit bietet Faricimab im Rahmen der Zulassung ein individualisiertes und bedarfsgerechtes Therapieschema, das dem gerecht werden kann.

Noch einmal ganz kurz: Nach 24 Wochen war bei 90 Prozent der Patienten kein Makulaödem mehr nachweisbar. In der Praxis bedeutet das, dass Menschen, denen unbehandelt eine Erblindung droht, durch die Behandlung mit Faricimab das Augenlicht erhalten bleiben kann und das bei einem sehr guten Verträglichkeitsprofil. Somit sehen wir in Faricimab in der Versorgung der Patienten einen relevanten Mehrwert. – Noch einmal vielen Dank für Ihre Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die Kliniker, die die wenigen Fragen, die aber trotzdem interessant waren, beantwortet haben. Wir können diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:22 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-107 Faricimab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Faricimab

[Makulaödem infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV])]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

zentrale Laserkoagulation (fokaler oder GRID-Laser): nur beim VAV
periphere Laserkoagulation (sektorförmige oder panretinale Lasertherapie): alle Verschlussstypen

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Aflibercept: Beschluss vom 20. März 2014 (Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses)
- Aflibercept: Beschluss vom 03. September 2015 (Makulaödem infolge eines retinalen Venenastverschlusses)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Faricimab S01LA09 Vabysmo®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: Einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]).
VEGF-Inhibitoren	
Aflibercept S01LA05 Eylea®	Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> • einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) (siehe Abschnitt 5.1), • [...]
Ranibizumab S01LA04 Lucentis®	Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss) • [...]
Glucocorticoide	
Dexamethason S01BA01 Ozurdex®	OZURDEX wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit: <ul style="list-style-type: none"> • Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) (siehe Abschnitt 5.1)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-107 (Faricimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	18
3.3 Leitlinien.....	23
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	30
Referenzen	32

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCVA	Best-corrected visual acuity
BRVO	Branch retinal vein occlusion
CMT	Central macular thickness
CRVO	Central retinal vein occlusion
DME	Diabetic macular edema
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVI	Intravitreal injections
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LPC	Laser photocoagulation
ME	Macular edema
MO	Macular oedema
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OCT	Optical coherence tomography
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RVO	Retinal vein occlusion
RVV	Retinaler Venenverschluss
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAV	Venenastverschluss
WHO	World Health Organization
ZVV	Zentralvenenverschluss

1 Indikation

Zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Makulaödem durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.04.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 357 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 13 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Rittiphairoj T et al., 2020 [9].

Intravitreal steroids for macular edema in diabetes

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Gao L et al., 2021 [3].

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of intravitreal steroid therapy compared with other treatments for DME.

Methodik

Population:

- participants with any type of DME (focal, diffuse, CME)

Intervention:

- intravitreal steroid therapy (intravitreal injection or surgical implantation) of any dosage and duration with other treatments for DME (e.g. observation, laser photocoagulation, anti VEGF agents).

Komparator:

- sham

Endpunkte:

- The primary outcome was visual acuity (VA), assessed as: (1) the change from baseline of best-corrected visual acuity (BCVA) as continuous data (converted into logMAR); and (2) three or more lines improvement from baseline (ETDRS, Snellen, or logMAR equivalent; one line improvement analyzed if three lines not available)
- The secondary outcome was mean change in retinal thickness from baseline as measured by optical coherence tomography (OCT).
- Adverse effects: Ocular adverse effects of interest were those related to steroids use (EURETINA 2017), at the longest available follow-up:
 1. cataract formation or progression (as defined by the trialists) or cataract surgery;
 2. ocular hypertension, as defined by the trialists;
 3. use of IOP-lowering medications;
 4. glaucoma surgery

Recherche/Suchzeitraum:

- search on 21 October, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias of the included trials according to the guidelines in Chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2019b).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 studies on 4348 people with diabetic macular edema 10 trials (4505 eyes).

Charakteristika der Population/Studien:

- participants of any age and sex with any type of DME (focal, diffuse, CME) as diagnosed in the trial.
- Trials in which participants were non-responsive to previous therapy (i.e. laser photocoagulation) or had no prior treatment were eligible for inclusion.

Qualität der Studien:

- Most trials had an overall unclear or high risk of bias.

Studienergebnisse:

- Visual acuity
 - Time frame was at 12 months, when intravitreal dexamethasone led to a better improvement of VA than sham (mean difference (MD) -0.08 logMAR, 95% confidence interval (CI) -0.12 to -0.05 logMAR; trials = 1; participants = 701; moderate certainty evidence, downgraded for risk of bias).
 - No evidence of a difference at 24 months (MD 0.00 logMAR, 95% CI -0.04 to 0.05 logMAR; trial = 1; participants = 701; moderate certainty evidence, downgraded for risk of bias), and evidence of a small difference at 36 months (MD -0.05 , 95% CI -0.09 to 0.00 ; trials = 1; participants = 701; low-certainty evidence, downgraded for risk of bias and imprecision).
- Central retinal thickness
 - No data were available at 12 and 24 months.
 - There was a greater and clinically important reduction of retinal thickness with intravitreal dexamethasone at 36 months compared to sham 20.1 ± 1.5 μm Favours dexamethasone (-81.00 μm , 95% CI -98.64 to -63.36 μm ; moderate-certainty evidence, downgraded for risk of bias).
- Adverse events
 - Compared to sham, at 36 months intravitreal dexamethasone increased the risk of cataract progression by about 4 times (RR 3.89, 95% CI 2.75 to 5.50; moderate-certainty evidence, downgraded for risk of bias).
 - Dexamethasone also increased all IOP-related events: IOP increase (RR 8.99, 95% CI 5.05 to 16.03) and use of IOP-lowering medications (RR 4.54, 95% CI 3.19 to 6.46; moderate-certainty evidence for both outcomes, downgraded for risk of bias; Analysis 1.5); about 4 in 10 participants treated with dexamethasone needed IOP-lowering medications.
 - The need for glaucoma surgery was increased but imprecisely estimated since only 1 to 2 out of 100 participants needed surgery for glaucoma (RR 5.04, 95% CI 0.59 to 42.95; low-certainty evidence, downgraded for risk of bias and imprecision).

SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1. Intravitreal dexamethasone implant 0.7 mg compared to sham for macular edema in diabetes

Intravitreal dexamethasone implant 0.7 mg compared to sham for macular edema in diabetes					
Patient or population: macular edema in diabetes					
Setting: retina clinics					
Intervention: intravitreal dexamethasone implant 0.7 mg					
Comparison: sham					
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (trials)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with sham	Risk with intravitreal dexamethasone			
Change in visual acuity (logMAR) - 12 months (negative is better)	The mean change in visual acuity - 12 months was 0.	MD -0.08 better (-0.12 better to -0.05 better)	-	701 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Gain of three or more lines visual acuity - 12 months	94 per 1000	131 per 1000 (86 to 200)	RR 1.39 (0.91 to 2.12)	701 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Change of retinal thickness - 36 months (negative is better)	The mean change in retinal thickness (micron) - 36 months was -51.	MD -81 micron (-100 to -63 micron)	-	701 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ²
Cataract progression - 36 months	97 per 1000	378 per 1000 (267 to 534)	RR 3.89 (2.75 to 5.50)	697 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ²
Use of IOP-lowering medications - 36 months	91 per 1000	415 per 1000 (292 to 591)	RR 4.54 (3.19 to 6.46)	697 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ²
Surgery for glaucoma - 36 months	3 per 1000	14 per 1000 (1 to 43)	RR 5.04 (0.59 to 42.95)	697 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; IOP: intraocular pressure; MD: mean difference; RCT: randomized controlled trial; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High-certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate-certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low-certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low-certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹Downgraded -1 for imprecision: wide confidence intervals.

²Downgraded -1 for risk of bias: large loss to follow-up.

Summary of findings 2. Intravitreal dexamethasone implant 0.7 mg compared to intravitreal antiVEGF for macular edema in diabetes

Intravitreal dexamethasone implant 0.7 mg compared to intravitreal antiVEGF for macular edema in diabetes					
Patient or population: macular edema in diabetes					
Setting: retina clinics					
Intervention: intravitreal dexamethasone implant 0.7 mg					
Comparison: intravitreal antiVEGF					
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of eyes (trials)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with intravitreal anti-VEGF	Risk with intravitreal dexamethasone			
Change in visual acuity (logMAR) - 12 months (negative is better)	The mean change in visual acuity - 12 months was -0.16.	MD 0.07 worse (0.04 worse to 0.09 worse)	-	451 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Gain of three or more lines visual acuity - 12 months	Inconsistent findings: one trial finding no evidence of a difference between dexamethasone and bevacizumab at 12 months (RR 0.99, 95% CI 0.70 to 1.40; 1 trial; 88 eyes), and the other found the chances of vision gain were half with dexamethasone compared with ranibizumab (RR 0.50, 95% CI 0.32 to 0.79; 1 trial; 432 eyes).		-	451 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,3}
Change in retinal thickness (micron) - 12 months (negative is better)	The mean change in retinal thickness - 12 months was -140.	MD -21.09 thinner (-41.9 thinner to -0.28 thinner)	-	451 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2}
Cataract progression - 12 to 24 months	45 per 1000	129 per 1000 (68 to 246)	RR 4.23 (2.36 to 7.59)	335 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹



Use of IOP-lowering medications - 24 months	82 per 1000	392 per 1000 (234 to 659)	RR 4.76 (2.84 to 7.99)	363 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Surgery for glaucoma - 24 months	5 per 1000	16 per 1000 (26 to 44)	RR 3.02 (0.12 to 73.56)	363 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,4}

¹The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

antiVEGF: anti-vascular endothelial growth factor agent; **CI:** confidence interval; **IOP:** intraocular pressure; **MD:** mean difference; **RCT:** randomized controlled trial; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High-certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate-certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low-certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low-certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹Downgraded –1 for risk of bias: high or unclear risk of bias for at least one domain.

²Downgraded –1 for imprecision: wide confidence intervals.

³Downgraded –1 for inconsistency: heterogeneous results of two trials.

⁴Downgraded –2 for imprecision: very wide confidence intervals.

Summary of findings 3. Intravitreal fluocinolone acetonide implant 0.19 mg compared to sham for macular edema in diabetes

Intravitreal fluocinolone implant 0.19 mg compared to sham for macular edema in diabetes

Patient or population: macular edema in diabetes

Setting: retina clinics

Intervention: intravitreal fluocinolone acetonide implant 0.19 mg

Comparison: sham

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (trials)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with sham	Risk with intravitreal fluocinolone implant			
Change in visual acuity (logMAR) - 12 months (negative is better)	The mean change in visual acuity was –0.04.	MD –0.04 better (–0.06 better to –0.01 better)	-	560 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Gain of three or more lines visual acuity - 12 months	119 per 1000	213 per 1000 (138 to 331)	RR 1.79 (1.16 to 2.78)	560 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Change in retinal thickness (micron) - 12 months (negative is better)	The mean change in retinal thickness was –67.	MD –76.00 thinner (–94.31 thinner to –57.69 thinner)	-	560 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Cataract progression - 24 months	500 per 1000	815 per 1000 (675 to 985)	RR 1.63 (1.35 to 1.97)	355 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Use of IOP-lowering medications - 24 months	141 per 1000	264 per 1000 (384 to 562)	RR 2.72 (1.87 to 3.98)	558 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Surgery for glaucoma - 24 months	5 per 1000	52 per 1000 (7 to 385)	RR 9.54 (1.28 to 70.93)	558 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2}

¹The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **IOP:** intraocular pressure; **MD:** mean difference; **RCT:** randomized controlled trial; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High-certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate-certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low-certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low-certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹Downgraded –1 for risk of bias: unclear risk of bias for most domains.

²Downgraded –1 for imprecision: wide confidence intervals.

Summary of findings 4. Intravitreal triamcinolone acetonide injection 4 mg compared to sham for macular edema in diabetes

Intravitreal triamcinolone acetonide injection 4 mg compared to sham for macular edema in diabetes

Patient or population: macular edema in diabetes

Setting: retina clinics

Intervention: intravitreal triamcinolone acetonide injection 4 mg

Comparison: sham

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of eyes (trials)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with sham	Risk with intravitreal triamcinolone injection			
Change in visual acuity (logMAR) - 24 months** (negative is better)	The mean change in visual acuity was -0.02.	MD -0.11 better (-0.20 better to -0.03 better)	-	69 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2}
Gain of three or more lines visual acuity - 24 months**	29 per 1000	118 per 1000 (14 to 1000)	RR 4.12 (0.48 to 34.99)	69 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,3}
Change in retinal thickness (micron) - 24 months** (negative is better)	The mean change in retinal thickness was -71.	MD -59 thinner (-103.5 thinner to -14.5 thinner)	-	69 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2}
Cataract progression - 24 months	143 per 1000	429 per 1000 (139 to 1000)	RR 3.00 (0.97 to 9.30)	49 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2}
Use of IOP-lowering medications - 24 months	14 per 1000	309 per 1000 (384 to 562)	RR 21.60 (1.32 to 354.7)	69 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,3}
Surgery for glaucoma - 24 months	No surgeries were recorded in the study.				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

**No data available at 12 months.

CI: confidence interval; IOP: intraocular pressure; MD: mean difference; RCT: randomized controlled trial; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High-certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate-certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low-certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low-certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹Downgraded -1 for risk of bias: high risk of bias for at least one domain.

²Downgraded -1 for imprecision: wide confidence intervals.

³Downgraded -2 for imprecision: very wide confidence intervals.

Summary of findings 5. Intravitreal triamcinolone acetonide injection 4 mg compared to macular laser for macular edema in diabetes

Intravitreal triamcinolone acetonide injection 4 mg compared to macular laser for macular edema in diabetes

Patient or population: macular edema in diabetes

Setting: retina clinics

Intervention: intravitreal triamcinolone acetonide injection 4 mg

Comparison: macular laser

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of eyes (trials)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with macular laser	Risk with intravitreal triamcinolone			
Change in visual acuity (logMAR) - 12 months (negative is better)	1 small study (31 participants) reported data favoring triamcinolone at 9 months (MD -0.18, 95% CI -0.29 to -0.07), and data from a large, multicenter study (584 eyes) favored macular laser at 12 months (MD 0.02, 95% CI -0.03 to 0.07).				⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2}
Gain of three or more lines visual acuity - 12 months	140 per 1000	119 per 1000 (77 to 182)	RR 0.85 (0.55 to 1.30)	584 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,3}
Change in retinal thickness (micron) (negative is better)	1 small study (31 participants) reported data favoring triamcinolone at 9 months (MD -83.00, 95% CI -171.60 to -5.60), and data from a large, multicenter study (454 participants) found no difference between groups at 12 months (MD 5.00, 95% CI -18.76 to 28.76).				⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2}
Cataract progression - 9 to 24 months	286 per 1000	767 per 1000 (633 to 927)	RR 2.68 (2.21 to 3.24)	502 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Use of IOP-lowering medications - 9 to 24 months	71 per 1000	279 per 1000 (184 to 425)	RR 3.92 (2.59 to 5.96)	627 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Surgery for glaucoma - 9 to 24 months	1 per 1000	12 per 1000 (1 to 216)	RR 11.68 (0.63 to 216)	627 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,3}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; IOP: intraocular pressure; MD: mean difference; RCT: randomized controlled trial; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High-certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate-certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low-certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low-certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹Downgraded -1 for risk of bias: high risk of bias for at least one domain.

²Downgraded -2 for inconsistency: significant heterogeneity between studies.

³Downgraded -1 for imprecision: large confidence intervals.

Summary of findings 6. Intravitreal triamcinolone acetonide injection 4 mg compared to antiVEGF for macular edema in diabetes

Intravitreal triamcinolone acetonide injection 4 mg compared to antiVEGF for macular edema in diabetes

Patient or population: macular edema in diabetes

Setting: retina clinics

Intervention: intravitreal triamcinolone acetonide injection 4 mg

Comparison: antiVEGF

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (trials)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with antiVEGF	Risk with intravitreal triamcinolone			
Change in visual acuity (logMAR) - 12 months (negative is better)	The mean change in visual acuity - 12 months was -0.12 logMAR.	MD 0.18 worse (0.10 worse to 0.26 worse)	-	30 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1 2}
Gain of three or more lines visual acuity	No data reported.				
Change in central retinal thickness (micron) - 12 months (negative is better)	Inconsistent, non-significant effects were found for triamcinolone versus bevacizumab or ranibizumab.			30 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 3}
Cataract progression	No data reported.				
Use of IOP-lowering medications	No data reported on IOP-lowering medications, but the authors state that there was no difference in IOP change in the triamcinolone and bevacizumab groups.				
Surgery for glaucoma	No surgery for glaucoma reported.				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

antiVEGF: anti-vascular endothelial growth factor agent; CI: confidence interval; IOP: intraocular pressure; MD: mean difference; RCT: randomized controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence

High-certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate-certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low-certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low-certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹Downgraded -1 for risk of bias: high risk of bias for at least one domain.

²Downgraded -1 for imprecision: wide confidence intervals.

³Downgraded -2 for inconsistency: heterogeneous results of two antiVEGF study arms.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Intravitreal steroids may improve vision in people with DME compared to sham or control. Effects were small, about one line of vision or less in most comparisons. More evidence is available for dexamethasone or fluocinolone implants when compared to sham, and the evidence is limited and inconsistent for the comparison of dexamethasone with antiVEGF treatment. Any benefits should be weighed against IOP elevation, the use of IOP-lowering medication and, in phakic patients, the progression of cataract. The need for glaucoma surgery is also increased, but remains rare.

Shalchi Z et al., 2020 [11].

Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion

Es liegen weitere SRs mit derselben Schlussfolgerung zu dieser Fragestellung vor:

- Gao S et al., 2021 [4].
- Pranata R et al., 2021 [7].
- Veritti D et al., 2021 [12].
- Qiu XY et al., 2022 [8].

Fragestellung

To investigate the efficacy and gather evidence from randomised controlled trials (RCTs) on the potential harms of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents for the treatment of macular oedema (MO) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).

Methodik

Population:

- participants with a diagnosis of unilateral or bilateral macular oedema

Intervention:

- anti-VEGF treatment

Komparator:

- another treatment (laser or steroid injection), no treatment, or placebo

Endpunkte:

- The primary outcome for this review was the proportion of participants with an improvement from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) of greater than or equal to 15 letters (three lines) on the Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart at six months and at 12 months of follow-up.
- Secondary outcomes:
 1. Mean visual acuity (VA) change at six and 12 months.
 2. The proportion of participants with a loss of 15 or more letters (ETDRS) compared with baseline at six and 12 months.
 3. Change in central retinal thickness (CRT) on optical coherence tomography (OCT) from baseline at 12 months.
- Quality of life
- Adverse outcomes We sought to report any ocular or systemic adverse outcomes reported in the trials.

Recherche/Suchzeitraum:

- The date of the last search was 12 June 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- the methodological quality of the selected trials according to Chapter 8 of the Cochrane handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2019)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs of 1631 participants

Charakteristika der Population/Studien:

- participants of all ages and both genders who have had a diagnosis of unilateral or bilateral macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion or hemi-retinal vein occlusion. All countries and ethnic groups were eligible for inclusion. We included treatment-naive and previously-treated eyes.

Qualität der Studien:

- Overall, we judged the studies to be at moderate or unclear risk of bias.
- Four of the eight studies did not mask participants or outcome assessors, or both.

Studienergebnisse:

Anti-VEGF treatment versus sham

- Improvement of 15 or more letters (primary outcome)
 - People receiving anti-VEGF showed better outcome than those treated with sham injections at six months (RR 1.72, 95% CI 1.19 to 2.49; 1 study, 283 participants; moderate-certainty evidence).
 - Unfortunately, this outcome was limited to only one trial and for only six months, as rescue treatment was available after this time (BLOSSOM)
- Mean change in best-corrected visual acuity (BCVA)
 - People receiving anti-VEGF showed better improvement in mean visual acuity than those receiving sham at six months (MD 7.50 letters, 95% CI 5.29 to 9.71; 1 study, 282 participants; moderate-certainty evidence)
- Loss of 15 or more letters
 - People receiving anti-VEGF showed better outcome than those treated with sham injections at six months (RR 0.24). However, the 95% CI (0.05 to 1.31) included 1.00
- Central retinal thickness (CRT)
 - No data was available for 12 months but results at six months showed participants receiving anti-VEGF had a greater reduction in central retinal thickness than those receiving sham (MD -57.50 microns, 95% CI -108.63 to -6.37; 1 study, 281 participants; moderate-certainty evidence)
- Adverse events (AEs)
 - The anti-VEGF and sham cohorts reported similar levels of ocular and systemic adverse events. Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTIC) arterial thromboembolic events were equally common in both groups. Endophthalmitis was rare.
- Quality of life
 - The mean improvement in quality of life (QoL) at 12 months on the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25) (scored 0 to 100; higher score is better quality of life) was 7.60 higher (4.30 to 10.90) (1 study, 281 participants; moderatecertainty evidence)

Anti-VEGF treatment versus laser photocoagulation

- Improvement of 15 or more letters (primary outcome)

- Eyes receiving anti-VEGF showed better outcome than the laser arm at six months (RR 2.09, 95% CI 1.44 to 3.05; 2 studies, 201 participants; I2 = 0%; moderate-certainty evidence; Analysis 2.1). There were no results available for 12 months.
- Mean change in best-corrected visual acuity (BCVA)
 - People receiving anti-VEGF showed greater gains than those receiving laser at six months (MD 9.63 letters, 95% CI 7.23 to 12.03; 3 studies, 473 participants; I2 = 0%; moderate-certainty evidence; Analysis 2.2).
 - There were no results available for 12 months
- Central retinal thickness (CRT)
 - Mean change in CRT was greater in the anti-VEGF than the laser group at six months (MD -147.47 microns, 95% CI -200.19 to -94.75; 2 studies, 201 participants; I2 = 0%; moderate-certainty evidence) although no data was available for 12 months of treatment.
- Adverse events
 - Systemic adverse events were well-matched between the antiVEGF and laser cohorts. There was no sign that thromboembolic events were more common in either group (Figure 4). There were no episodes of endophthalmitis after any intravitreal anti-VEGF injection.
 - Central retinal thickness (CRT) Mean change in CRT was greater in the anti-VEGF than the laser
 - group at six months (MD -147.47 microns, 95% CI -200.19 to -94.75; 2 studies, 201 participants; I2 = 0%; moderate-certainty evidence; Analysis 2.3) although no data was available for 12 months of treatment.
- Quality of life
 - This data was not reported.

Anti-VEGF treatment versus steroid

- Improvement of 15 or more letters (primary outcome)
 - Participants receiving anti-VEGF showed better outcomes than steroid at six months (RR 1.67, 95% CI 1.33 to 2.10; 2 studies, 330 participants; I2 = 0%; high-certainty evidence; Analysis 3.1; Figure 5); and 12 months (RR 1.76, 95% CI 1.36 to 2.28; 1 study, 307 participants; high-certainty evidence)
- Mean change in best-corrected visual acuity (BCVA)
 - Eyes receiving anti-VEGF showed a great improvement in visual acuity than those in the steroid arm both at six months (MD 8.22 letters, 95% CI 5.69 to 10.76; 2 studies, 330 participants; I2 = 0%; high-certainty evidence; Analysis 3.3); and 12 months (MD 9.15 letters, 95% CI 6.32 to 11.97; 2 studies, 343 participants; I2 = 0%; high-certainty evidence).
- Central retinal thickness (CRT)
 - Central macular thickness showed a greater reduction at 12 months in eyes receiving anti-VEGF than those receiving steroid (MD -26.92 microns, 95% CI -65.88 to 12.04; 3 studies, 343 participants; I2 = 0%; moderate-certainty grade).
- Adverse events
 - Systemic adverse events were similar in the anti-VEGF and steroid cohorts. However, ocular adverse events were more common in the steroid cohort, who had greater rates of cataract formation (moderate-certainty evidence) and raised intraocular pressure (moderate-certainty evidence)

- Quality of life
 - Participants receiving anti-VEGF showed a greater improvement in quality of life at 12 months compared to those receiving steroid (MD 3.10, 95% CI 0.22 to 5.98; 1 study, 307 participants; moderate certainty evidence)

Summary of findings 1. Anti-VEGF compared to sham for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion

Anti-VEGF v sham for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion

Patient or population: macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion

Setting: eye hospital

Intervention: anti-VEGF

Comparison: sham injection

Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with sham	Risk with anti-VEGF				
Gain of 15 letters or more of visual acuity at 6 months	6 months	269 per 1000	462 per 1000 (320 to 669)	RR 1.72 (1.19 to 2.49)	283 (1 RCT)	⊕⊕⊕ MODERATE ¹	
	12 months	Data not available because participants in sham group received anti-VEGF after 6 months					
Mean change in visual acuity letters at 6 months measured with a logMAR chart (higher letter score is better visual acuity)	6 months	The mean VA change with sham was 5 letters	The mean number of letters read with anti-VEGF was 7.50 letters more (5.29 more to 9.71 more)	-	282 (1 RCT)	⊕⊕⊕ MODERATE ¹	
	12 months	Data not available because participants in sham group received anti-VEGF after 6 months					
Mean central retinal thickness (CRT) change at 6 months in microns (lower value is better)		The mean CRT change with sham was -207 microns	The mean CRT with anti-VEGF was 57.5 microns less (108.63 less to 6.37 less)	-	281 (1 RCT)	⊕⊕⊕ MODERATE ¹	
Adverse outcomes at any time point	Cataract	11 per 1000	11 per 1000 (1 to 106)	RR 0.98 (0.09 to 10.66)	283 (1 RCT)	⊕ VERY LOW ²	12 month results. Patients in the sham arm were able to receive rescue anti-VEGF after 6 months.
	Raised IOP*	1 per 1000	6 per 1000 (0 to 101)	RR 5.41 (0.30 to 96.88)	283 (1 RCT)	⊕ VERY LOW ²	
	APTC events	22 per 1000	32 per 1000 (6 to 142)	RR 1.47 (0.30 to 7.14)	283 (1 RCT)	⊕ VERY LOW ²	



Endophthalmitis	No endophthalmitis was reported in either anti-VEGF (n = 190) or sham (n = 91) arms					
Mean change in quality of life (QoL) at 12 months on the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25) (scored 0 to 100) (higher score is better quality of life)	The mean QoL change with sham was 0	The mean QoL score with anti-VEGF was 7.60 higher (4.30 to 10.90)	-	281 (1 RCT)	⊕⊕⊕ MODERATE ¹	Data collected at 6 months because participants in sham group received anti-VEGF after 6 months

¹The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). Where no events observed in control group, we have used an estimate of 1 per 1000 for illustrative purposes.

ATPC: Antiplatelet Trialists' Collaboration; CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High-certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate-certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low-certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low-certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹Downgraded 1 level for risk of bias

²Downgraded 2 levels for imprecision and 1 level for risk of bias

Summary of findings 2. Anti-VEGF compared to laser for branch retinal vein occlusion (BRVO)

Anti-VEGF compared to laser for branch retinal vein occlusion (BRVO)

Patient or population: people with BRVO

Setting: eye hospital

Intervention: anti-VEGF

Comparison: laser

Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with laser	Risk with anti-VEGF				
Gain of 15 letters or more of visual acuity	6 months	260 per 1000	543 per 1000 (374 to 793)	RR 2.09 (1.44 to 3.05)	201 (2 RCTs)	⊕⊕⊕ MODERATE ¹	

	12 months	Data not available because participants in sham group received anti-VEGF after 6 months				
Mean change in visual acuity letters measured with a logMAR chart (higher letter score is better visual acuity)	6 months	The mean visual acuity change with laser ranged from 2 to 7 letters	The mean number of letters read with anti-VEGF was 9.63 letters more (7.23 more to 12.03 more)	-	473 (3 RCTs)	⊕⊕⊕ MODERATE ¹
	12 months	Data not available because participants in sham group received anti-VEGF after 6 months				
Mean central retinal thickness (CRT) change at 6 months in microns (lower value is better)		The mean CRT change with laser was -128 microns	The mean CRT change with anti-VEGF was 147.47 microns less (200.19 less to 94.75 less)	-	201 (2 RCTs)	⊕⊕⊕ MODERATE ¹
Adverse outcomes at any time point	Cataract*	1 per 1000	3 per 1000 (0 to 75)	RR 2.97 (0.12 to 71.89)	456 (2 RCTs)	⊕ VERY LOW ²
	Raised IOP*	No raised IOP was reported in either anti-VEGF (n = 182) or laser (n = 93) groups				⊕ VERY LOW ²
	APTC events	5 per 1000	4 per 1000 (1 to 37)	RR 0.99 (0.15 to 6.78)	476 (3 RCTs)	⊕ VERY LOW ²
	Endophthalmitis	No endophthalmitis was reported in either anti-VEGF (n = 284) or laser (n = 192) arms				⊕ VERY LOW ²
Mean change in quality of life at 12 months on the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25) (scored 0 to 100) (higher score is better quality of life)	Not reported					

*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). Where no events observed in control group, we have used an estimate of 1 per 1000 for illustrative purposes.

APTC: Antiplatelet Trialists' Collaboration; CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High-certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate-certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low-certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low-certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

²Downgraded 1 level for risk of bias and 2 levels for imprecision

Summary of findings 3. Anti-VEGF compared to steroid for branch retinal vein occlusion (BRVO)

Anti-VEGF compared to steroid for BRVO

Patient or population: people with BRVO

Setting: eye hospital

Intervention: anti-VEGF

Comparison: steroid

Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with steroid	Risk with anti-VEGF				
Gain of 15 letters or more of visual acuity	6 months	379 per 1000	633 per 1000 (466 to 802)	RR 1.67 (1.33 to 2.10)	330 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ¹	
	12 months	338 per 1000	595 per 1000 (460 to 771)	RR 1.76 (1.36 to 2.28)	307 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ¹	
Mean change in visual acuity letters measured with a logMAR chart (higher letter score is better visual acuity)	6 months	The mean visual acuity change with steroid ranged from 9 to 11 letters	The mean number of letters read with anti-VEGF was 8.22 more (5.69 more to 10.76 more)	-	330 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ¹	
	12 months	The mean visual acuity change with steroid ranged from 6 to 8 letters	The mean number of letters read with anti-VEGF was on average 9.15 letters more (6.32 more to 11.97 more)	-	343 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ¹	
Mean central retinal thickness (CRT) change at 12 months in microns (lower value is better)		The mean CRT change with steroid ranged from -249 to -306 microns	The mean CRT change with anti-VEGF was 26.92 microns less (65.88 less to 12.04 less)	-	343 (2 RCTs)	⊕⊕⊕ MODERATE ²	
Adverse outcomes at any time point	Cataract	125 per 1000	22 per 1000 (7 to 75)	RR 0.12 (0.04 to 0.32)	551 (3 RCTs)	⊕⊕⊕ MODERATE ²	
	Raised IOP	240 per 1000	57 per 1000 (34 to 94)	RR 0.25 (0.16 to 0.40)	673 (4 RCTs)	⊕⊕⊕ MODERATE ²	



APTC events	1 per 1000	3 per 1000 (0 to 74)	RR 3.02 (0.12 to 73.55)	587 (3 RCTs)	⊕ VERY LOW ³
Endophthalmitis	No endophthalmitis was reported in either anti-VEGF (n = 187) or steroid (n = 179) arms.				
Mean change in quality of life at 12 months on the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25) (scored 0 to 100) (higher score is better quality of life)	The mean change in quality of life score with steroid was 3.5	The mean change in quality of life score with anti-VEGF was 3.10 higher (0.22 higher to 5.98 higher)	-	307 (1 RCT)	⊕⊕⊕ MODERATE ²

*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

APTC: Antiplatelet Trialists' Collaboration; CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High-certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate-certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low-certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low-certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ One study was judged to be at high risk of attrition bias because participants in the steroid group dropped out of the study due to adverse effects and poor response. We did not downgrade for risk of bias as the direction of the risk of bias is likely to be favouring the steroid group and so the estimate of effect reported here may well be an under-estimate.

² Downgraded 1 level for risk of bias (studies were at high risk of attrition bias)

³ Downgraded 2 levels for imprecision and 1 level for risk of bias

Anmerkung/Fazit der Autoren

The available RCT evidence suggests that treatment of MO secondary to BRVO with anti-VEGF improves visual and anatomical outcomes at six and 12 months.

Key messages The review shows that people with MO due to BRVO benefit from treatment with anti-VEGF with an increased chance of improved vision at six and 12 months when compared with no treatment, laser or steroid injection.

3.2 Systematische Reviews

Santhakumaran S et al., 2022 [10].

Efficacy and Safety of Aflibercept Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

To assess the real-world efficacy and safety of aflibercept for the treatment of diabetic macular edema (DME).

Methodik

Population:

Patients with macular edema

Intervention:

- Aflibercept

Komparator:

- Another treatment (laser photocoagulation, bevacizumab, ranibizumab)

Endpunkte:

- Primary outcomes included changes in BCVA and CMT.
- Secondary outcomes consisted of safety, particularly ocular adverse events, Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)-defined adverse events (myocardial infarction, stroke, or vascular death), serious/systematic adverse events, and death.

Recherche/Suchzeitraum:

- The search included studies that were written in English or French and published before February 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 28 studies

Charakteristika der Population/Studien:

- Patients with macular edema

Qualität der Studien:

- RCTs are inherently of higher quality; therefore, a low risk score for a non-RCT study may only equate to an RCT with some concerns.

Studienergebnisse:

Aflibercept vs. laser photocoagulation

- Aflibercept was more effective than laser photocoagulation functionally (12-month BCVA-weighted mean difference [WMD] = 10.77 letters, $P < 0.001$; 24 months = 8.12

letters, $P < 0.001$) and anatomically (12-month CMT WMD = $-114.12 \mu\text{m}$, $P < 0.001$; 24 months = $-90.4 \mu\text{m}$, $P = 0.004$).

Aflibercept vs. bevacizumab

- Compared to bevacizumab, aflibercept was noninferior at improving BCVA at 12 months (WMD = 1.71 letters, $P = 0.34$) and 24 months (WMD = 1.58 letters, $P = 0.083$).
- One study found that aflibercept was more effective than bevacizumab anatomically at 1 and 2 years ($P < 0.001$ at 12 and 24 months).

Aflibercept vs. ranibizumab

- Compared to ranibizumab, aflibercept rendered a greater improvement in BCVA at 1 year (WMD = 1.76 letters, $P = 0.001$), but not 2 years (WMD = 1.66 letters, $P = 0.072$).
- CMT was not significantly different between both therapies at 12 months (WMD = $-14.30 \mu\text{m}$, $P = 0.282$) and 24 months ($P = 0.08$).

Aflibercept compared with dexamethasone

- One study reported greater functional improvement with aflibercept compared with dexamethasone ($P = 0.004$), but inferiority in reducing CMT ($P < 0.001$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Aflibercept is a safe and effective therapy option for DME in the clinical setting, performing superiorly to laser photocoagulation. Evidence regarding comparisons with bevacizumab, ranibizumab, and dexamethasone is mixed and limited.

SR u.a. mit Vergleich von aflibercept und ranibizumab.

Zou W et al., 2022 [13].

Comparison of the efficiency of anti-VEGF drugs intravitreal injections treatment with or without retinal laser photocoagulation for macular edema secondary to retinal vein occlusion: A systematic review and meta-analysis

Es liegen weitere SR zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Chen J et al., 2023 [1].

Fragestellung

To compare the efficiency of anti-VEGF drugs intravitreal injections (IVI) treatment with or without retinal laser photocoagulation (LPC) for macular edema (ME) secondary to retinal vein occlusion (RVO).

Methodik

Population:

- Patients with macular edema

Intervention/Komparator:

- anti-VEGF drugs intravitreal injections treatment with or without retinal laser photocoagulation

Endpunkte:

- best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), the number of injections and the progress of retinal non-perfusion areas (NPAs)

Recherche/Suchzeitraum:

- Publications were searched on PubMed, Medline, Embase, Cochrane library and Web of science until February 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 studies, with a total of 1387 patients

Charakteristika der Population/Studien:

- Patients with macular edema

Qualität der Studien:

- Methodological quality and bias risk assessment showed that there was no high risk of bias in our included studies, while the unclear risk of bias was mainly focused on the allocation concealment and the blinding of outcome assessment.

Studienergebnisse:

- BCVA
 - The results of random effect model analysis ($p < 0.00001$, $I^2 = 86\%$) showed that IVI is not inferior to IVI + LPC (WMD = 0.12, 95%CI = -3.54–3.78, $p = 0.95$), neither in BRVO patients (WMD = -2.01, 95%CI = -4.37–0.34, $p = 0.09$), nor in CRVO patients (WMD = 5.82, 95%CI = -3.65–15.29, $p = 0.23$)
- CMT
 - The fixed effect model analysis ($p = 0.27$, $I^2 = 16\%$) demonstrated that there was no significant difference in CMT between IVI + LPC group and IVI group (WMD = -4.40, 95%CI = -21.33–12.53, $p = 0.61$), whether in BRVO patients (WMD = -1.84, 95%CI = -19.98–16.30, $p = 0.84$) or in CRVO patients (WMD = -21.72, 95%CI = -68.89–25.45, $p = 0.37$)
- Number of injections
 - The results of the random effect model analysis ($p < 0.00001$, $I^2 = 97\%$) illustrated that there was no significant difference between the IVI + LPC group and the single IVI group (WMD = -1.14, 95% CI = -2.51–0.23, $p = 0.10$)
- progress of retinal NPAs
 - The results of the fixed effect model analysis ($p = 0.15$, $I^2 = 47\%$) showed that no significant differences were detected in the change of NPAs areas between the combined treatment group and the single IVI group (WMD = 0.01, 95%CI = -0.28–0.30, $p = 0.94$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In the treatment of RVO patients with macular edema, the combination of IVI and retinal LPC neither improves BCVA nor reduces CMT significantly compared with the single IVI treatment. However, the combination treatment can decrease the number of intravitreal injections in patients with BRVO, while it is not observed in CRVO patients.

Li X et al., 2022 [5].

The Efficacy and Safety of Dexamethasone Intravitreal Implant for Diabetic MacularEdemaand MacularEdemaSecondaryto Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Ming S et al., 2020 [6].

Fragestellung

The purpose of this meta-analysis was to evaluate the efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant (DEX) for the treatment of diabetic macular edema (DME) with retinal vein occlusion secondary to macular edema (RVO-ME).

Methodik

Population:

- Patients with diabetic macular edema

Intervention:

- dexamethasone

Komparator:

- anti-VEGF treatment or or sham injections

Endpunkte:

- Effectiveness outcomes were improvement in BCVA and degree of reduction in CST/CRT.
- Safety outcomes were adverse drug reactions. The safety outcomes were incidence of adverse drug reactions, cataract occurrence or exacerbation, high intraocular pressure, subconjunctival hemorrhage

Recherche/Suchzeitraum:

- searched until March 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs (a total of 3206 patients, with 1573 in the trial group and 1633 in the control group).

Charakteristika der Population/Studien:

- Patients with macular edema

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selectuub bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bandello2018	+	+	+	+	+	+	?
Callanan2016	+	+	+	+	+	+	?
Danis2016	+	+	+	+	+	+	?
Feltgen (C)2018	+	-	+	+	+	+	?
Feltgen2018	+	-	+	+	+	+	?
Gillies2014	+	+	-	+	+	+	?
Hattenbach2018	+	+	+	+	+	+	?
Hoerauf2016	+	+	+	+	+	+	?
Kumar2019	+	-	-	+	+	+	?
Maturi2016	+	+	+	+	+	+	?
Ozsaygilli2020	+	+	-	+	+	+	?
Shah2016	+	+	-	+	+	+	?
Sharma2020	+	+	-	+	+	+	?
Xiaoxin Li2017	+	+	+	+	+	+	?
Xiaoxin Li (C) 2017	+	+	+	+	+	+	?

Studienergebnisse:

BCVA and CRT for DME

- the difference between DEX and anti-VEGF in the BCVA improvement rate was not statistically significant ($P = 0.15$)
- DEX treatment of DME was significantly better than anti-VEGF treatment in terms of CRT reduction (MD=-72.35, 95% CI: -115.0-29.69, $P = 0.0009$).

BCVA and CRT for RVO-ME

- DEX treatment of RVO-ME was associated with an improvement in best corrected visual acuity (BCVA) (MD=-9.08, 95% CI: -10.89-7.27, $P < 0.00001$) and central retinal thickness (CRT) (MD= 93.47, 95% CI: 28.55-159.39, $P = 0.005$).

Adverse Reactions

- The safety study showed that the risk of cataract from RVO-ME (OR= 5.06, 95% CI: 1.96 to 13.06, $P = 0.0008$) and the incidence of high intraocular pressure (OR= 6.67, 95% CI: 3.46 to 12.86, $P < 0.00001$) were significantly higher with DEX than with anti-VEGF therapy.

- The risk of cataract from DME (OR=4.70, 95% CI: 2.10 to 10.54, P = 0.00022) was significantly higher with DEX than with anti-VEGF therapy (OR= 4.70, 95% CI: 2.10 to 10.54, P = 0.0002). The incidence of high IOP (OR= 13.77, 95% CI: 4.96 to 38.18, P< 0.00001) was significantly higher with DEX than with anti-VEGF therapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with DME and RVO-ME, DEX was more efficacious but slightly less safe than anti-VEGF therapy.

3.3 Leitlinien

Flaxel CJ et al., 2020 [2].

American Academy of Ophthalmology

Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern

Zielsetzung/Fragestellung

The Preferred Practice Pattern® guidelines are based on the best available scientific data as interpreted by panels of knowledgeable health professionals. In some instances, such as when results of carefully conducted clinical trials are available, the data are particularly persuasive and provide clear guidance. In other instances, the panels have to rely on their collective judgment and evaluation of available evidence.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft teilweise zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; unklar
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature searches to update the PPP were undertaken in March 2018 and June 2019 in PubMed and the Cochrane Library.
- Complete details of the literature searches are available online at www.aao.org/ppp.

LoE/GoR

- All studies used to form a recommendation for care are graded for strength of evidence individually, and that grade is listed with the study citation.
- To rate individual studies, a scale based on SIGN1 is used. The definitions and levels of evidence to rate individual studies are as follows:

I++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
I+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
I-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
II++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
II+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
II-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
III	Nonanalytic studies (e.g., case reports, case series)

◆ Recommendations for care are formed based on the body of the evidence. The body of evidence quality ratings are defined by GRADE² as follows:

Good quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Insufficient quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate Any estimate of effect is very uncertain

◆ Key recommendations for care are defined by GRADE² as follows:

Strong recommendation	Used when the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects or clearly do not
Discretionary recommendation	Used when the trade-offs are less certain—either because of low-quality evidence or because evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced

Empfehlungen

Management: Medical and surgical Management

- Consequences of untreated RVOs and vision loss are an economic burden on patients, their family, and society. Anti-VEGF agents, laser and intravitreal steroids are cost-effective for the management of RVOs. The choice of treatment should be individually tailored based on discussion between the patient, family, and physician.^{66,67} The current treatment strategies for BRVO target the sequelae of the venous occlusion (i.e., CME and NVD/NVE) rather than to attempt to treat the occlusion itself.

Empfehlung: anti-VEGF agents (I++, Good quality, Strong recommendation)

- Clinical trials have evaluated the efficacy of anti-VEGF agents and/or intravitreal corticosteroid injections. Multiple level I studies have demonstrated the efficacy of these agents in the treatment of macular edema associated with BRVO.^{37-40,51,65} Currently, there are three that are commonly used in these cases: off-label bevacizumab and FDA-approved ranibizumab, and aflibercept. The double-masked, multicenter, randomized phase 3 clinical trial BRAVO (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety) demonstrated efficacy of monthly intravitreal 0.3 or 0.5 mg ranibizumab compared with sham injection in 397 eyes when followed for 6 months. In this trial, monthly intravitreal

ranibizumab injections resulted in a gain of 16 (0.3 mg) to 18 letters (0.5 mg) compared with a gain of 7.3 letters in the sham group at month 6; 55% (0.3 mg) to 61% (0.5 mg) of ranibizumab-treated eyes gained at least 15 letters from baseline compared with 29% in the sham group.³⁸ After 6 months, all eyes were eligible for injections of ranibizumab 0.5 mg as required until month 12. Eyes randomized to initial sham injection and then eligible for ranibizumab 0.5 mg after 6 months demonstrated vision improvement but did not achieve the level of vision gain compared with those eyes that were randomized to ranibizumab initially—demonstrating that delay in treatment can be deleterious.⁴² The benefits of ranibizumab seen at 6 months were generally maintained by month 12.³⁷ The HORIZON trial included all patients who completed the BRAVO trial and entered an open-label multicenter extension trial. Patients were followed quarterly for 12 months with repeat injections of 0.5 mg ranibizumab, used at the investigator's discretion.⁵¹ Approximately half of the eyes in HORIZON achieved resolution of edema and 80% had visual acuity of better than or equal to 20/40. However, approximately half of the eyes enrolled in the HORIZON extension study received grid laser photocoagulation surgery at some point during the study period. These studies used ranibizumab, whereas other smaller, level II studies have demonstrated the efficacy of bevacizumab for BRVO-associated macular edema.^{39,40,65} The VIBRANT trial was a randomized double-masked phase 3 trial that demonstrated the efficacy of aflibercept over grid laser treatment for macular edema in BRVO.³⁶ Two systematic reviews between 2013 and 2016 have confirmed the efficacy of anti-VEGF injections for treatment of macular edema associated with RVO with minimal side effects.^{68,69} (I++, Good quality, Strong recommendation)

- In general, the use of topical povidone iodine is recommended before all intravitreal injections, whereas the use of routine antibiotic eye drops is not recommended.⁷⁰ Severe adverse effects of intravitreal injections are uncommon and include infectious endophthalmitis, cataract formation, retinal detachment, and elevated IOP. There are possible systemic risks associated with anti-VEGF treatment; however, a meta-analysis demonstrated no evidence of increased arterial thromboembolic events associated with anti-VEGF treatment.⁷¹ Intraocular pressure elevations are particularly common with the use of intravitreal corticosteroids and the corticosteroid implants. In conclusion, because of the favorable risk-to-benefit profile, anti-VEGF agents are the preferred initial therapy for treatment of macular edema related to BRVO. Either corticosteroids and/or grid laser treatment should be considered when there is a failure to respond or an inadequate response.
- Several randomized controlled trials have also shown the efficacy of anti-VEGF agents in treating macular edema with CRVO.^{45,48,52,72} The Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Central Retinal Vein Occlusion Study: Evaluation of Efficacy and Safety (CRUISE) showed a doubling of the number of letters read following intravitreal ranibizumab compared with sham injections and a decrease in macular edema by OCT imaging.⁴⁸ In the Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF] Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion (COPERNICUS) study, intravitreal aflibercept was compared with sham injections; there was a 15-letter gain in 56% of the treated eyes compared with 12% of sham injections.⁴⁵ Similar findings were found in the General Assessment Limiting Infiltration of Exudates in central retinal vein Occlusion with VEGF Trap-Eye (GALILEO) study.⁵² Intravitreal bevacizumab was compared with sham injections in a randomized trial that found a 15-letter gain in 60% of the treated eyes compared with 20% for sham injections.⁴⁹ Subsequent studies, including 3 systematic reviews, have also supported the efficacy of anti-VEGF for treatment of macular edema secondary to CRVO.^{42,43,73-75} (I++, Good quality, Strong recommendation)

- The Study of Comparative Treatments for Retinal Vein Occlusion 2 (SCORE2) comparison of aflibercept to bevacizumab for macular edema from CRVO showed that aflibercept was similar to bevacizumab in mean visual acuity at 6 months (primary outcome).⁷⁶ From months 6 to 12, patients in SCORE2 were then stratified based on their response to the original monthly treatment as good, poor, or marginal response. Those with a good response were then given the original treatment drug monthly or on a treat-and-extend protocol basis. Patients in the treat-and-extend protocol received about one to two fewer injections compared with the monthly regimen. However, because of the widths of the confidence intervals on visual acuity at 12 months, caution is advised before concluding that the two regimens yield similar visual outcomes.⁷⁷ For eyes classified as poor responders to aflibercept at 6 months, dexamethasone rescue was used.⁷⁷ Aflibercept was used for eyes with a marginal response to bevacizumab.⁷⁷

Empfehlung: Steroide (I+, Good quality, Strong recommendation)

- There is a role for intravitreal steroids such as triamcinolone, dexamethasone and other corticosteroids that have been shown to be efficacious for macular edema associated with CRVO, yet there are known associated risks of cataracts and glaucoma.^{56,72,78} The SCORE study for BRVO evaluated the use of two doses of intravitreal corticosteroids (triamcinolone 1 mg and 4 mg) versus macular grid laser therapy in 411 eyes randomized to one of the three treatment arms in a 1:1:1 fashion and followed for 12 months.⁴¹ After 1 year, approximately one-third of eyes in the laser treatment group, one-third of eyes in the triamcinolone 1-mg group, and one-third of eyes in the triamcinolone 4-mg group gained 15 or more letters. The mean gain in best-corrected visual acuity was 4 to 5 letters in all groups; however, patients in either of the corticosteroid groups were more likely to develop cataract or elevated IOP than those who received laser treatment.
- The SCORE recommendations for BRVO were to consider macular grid laser treatment in eyes with BRVO and perfused macular edema leading to vision loss because the efficacy was similar in all treatment arms.
- The SCORE CRVO trial included 271 people aged 68 years on average.⁵⁶ Seventy-three percent of patients with CRVO had high blood pressure and 23% percent had diabetes. Patients in the corticosteroid medication groups received an average of two injections in the first 12 months of the study. After 1 year, 27% of patients in the 1-mg group and 26% of patients in the 4-mg group experienced a substantial visual gain of 3 or more lines of visual acuity. Only 7% of patients in the observation group experienced a similar visual gain. Therefore, patients in the corticosteroid treatment groups were much more likely to have a substantial visual gain at 1 year. These results persisted up to 2 years.
- However, participants who received the 4-mg dose had the highest rates of cataract formation, cataract surgery, and elevated IOP within the eye, indicating a preference for the 1-mg dose.⁵⁶
- The GENEVA study evaluated the use of the intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex[®], Allergan, Inc., Irvine, CA) in two doses compared with sham injection in eyes with either a CRVO or a BRVO.⁷⁹ The study included pooled data from 1131 patients, 34% with CRVO and 66% with BRVO, and showed that in the BRVO eyes treatment with either the 0.35-mg or the 0.7-mg dose implant had no efficacy at 6 months. However, there was significant visual acuity gain at 90 days that was lost at 6 months. Results from an open-label extension beyond 6 months were similar to the initial study, showing visual acuity gains up to 90 days, then loss of a treatment effect at 1 year.⁷² Cataract formation and elevated IOP were seen more frequently at 1 year than at 6 months (16% had an elevated IOP of 25 mmHg or greater). The dexamethasone implant was FDA approved in 2009 for the treatment of macular edema due to CRVO and BRVO.

- The COBALT study has shown that with retreatment using the dexamethasone implant as often as every 4 months, significant visual acuity gains can be achieved for eyes with macular edema secondary to a BRVO.⁸⁰ In fact, mean visual acuity improvement was 18.6 ± 12.9 and 15.3 ± 15.0 letters at 6 and 12 months, respectively. There was a rapid response, with approximately 70% of maximum treatment response seen at 1 week. Incidence of IOP elevation was 18% and cataract incidence was 16% at one year.
- A third corticosteroid implant, fluocinolone, has also been shown to be beneficial in the treatment of BRVO-associated macular edema up to 3 years following injection. There were improvements in both edema and visual acuity,⁸¹ but fluocinolone is not yet approved by the FDA for this indication. Glaucoma and cataract formation were reported side effects in this study.
- A Cochrane systemic review questioned the results of SCORE because of incomplete outcome data and the GENEVA study because of selective reporting and found that there was insufficient evidence to determine if steroids are beneficial or not.⁸² (I+, Good quality, Strong recommendation) A meta-analysis found no difference in visual improvement for treatment of macular edema from CRVO with bevacizumab, ranibizumab, aflibercept and triamcinolone. However, steroid and IOP risks associated with steroids make anti-VEGF more favorable as initial therapy.⁷⁸ (I+, Good quality, Strong recommendation)

Empfehlung: Laser Photocoagulation (kein Empfehlungsgrad angegeben)

- The BVOS first demonstrated the efficacy of grid laser photocoagulation surgery for macular edema due to BRVO. Patients with BRVO who presented with a visual acuity of 20/40 or worse due to perfused BRVO (retained macular perfusion on FA) with macular edema were randomized to either grid-pattern laser photocoagulation surgery or no treatment. There were more patients who gained at least 2 lines of visual acuity from baseline in the laser photocoagulation surgery group than in the untreated group (65% vs. 37%). Nearly twice as many treated eyes had final visual acuity outcomes greater than 20/40 when compared with untreated eyes. This finding led to the recommendation that grid laser treatment should be considered for eyes with BRVO, macular perfusion, and macular edema with a visual acuity of 20/40 or worse.³⁰ However, anti-VEGF results in more improvement in visual acuity (see above) than laser and should be the preferred treatment unless there are contraindications to its use. Further, treatment for macular edema should not be delayed. Patients in whom monthly follow-up is difficult may also be managed more easily with laser photocoagulation surgery, with follow-up 3 months after laser. Sectoral PRP is still recommended for neovascularization when complications such as vitreous hemorrhage or iris neovascularization occur.⁵⁷ Most recently, clinical trials have shown no added benefit for macular grid or peripheral scatter laser photocoagulation surgery for BRVO. The 2-year BRIGHTER⁸³ and the 4-year RETAIN⁸⁴ studies demonstrated that adding laser to ranibizumab did not result in a better visual outcome or reduce the need for treatment. In the RELATE study, scatter laser to peripheral ischemic areas did not decrease the macular edema.⁸⁵
- The Central Vein Occlusion Study (CVOS) did not show any value of focal photocoagulation for macular edema in patients with CRVO.¹⁷ For patients with iris or angle neovascularization, the CVOS recommended complete peripheral PRP.¹⁷ Currently, anti-VEGFs are being used as an adjunct to treat iris or angle neovascularization. There is no phase 3 clinical trial evidence for this usage.

Referenzen:

37. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594-1602.
38. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-1112.
39. Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29(4):511-515.
40. Yilmaz T, Cordero-Coma M. Use of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: a systematic review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(6):787-793.
41. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1115-1128.
42. Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, et al. Therapies for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1412-1423.
43. Yeh S, Kim SJ, Ho AC, et al. Therapies for macular edema associated with central retinal vein occlusion: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015;122(4):769-778.
44. Chatziralli IP, Jaulim A, Peponis VG, Mitropoulos PG, Moschos MM. Branch retinal vein occlusion: treatment modalities: an update of the literature. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(2):85-107.
45. Boyer D, Heier J, Brown DM, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1024-1032. Erratum in: *Ophthalmology* 2012;119:2204.
46. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-1133.
47. Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):429-437.
48. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2041-2049.
49. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1184-1189.
50. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2587-2591.
51. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012;119(4):802-809.
52. Holz FG, Roider J, Ogura Y, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):278-284.
53. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(4):518-522.
54. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(4):452-456.
55. Zhang H, Liu ZL, Sun P, Gu F. Intravitreal bevacizumab for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: eighteen-month results of a prospective trial. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27(6):615-621.
56. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1101-1114.
57. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(1):34-41.
58. Frank RN, Hoffman WH, Podgor MJ, et al. Retinopathy in juvenile-onset diabetes of short duration. *Ophthalmology*. 1980;87(1):1-9.
59. Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Study Group. Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):1745-1752.

60. Rispoli M, Savastano MC, Lumbroso B. Capillary network anomalies in branch retinal vein occlusion on optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2332-2338.
61. Kashani AH, Lee SY, Moshfeghi A, Durbin MK, Puliafito CA. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion. *Retina*. 2015;35(11):2323-2331.
62. Thomas AS, Thomas MK, Finn AP, Fekrat S. Use of the Ischemic Index on Widefield Fluorescein Angiography to Characterize a Central Retinal Vein Occlusion as Ischemic or Nonischemic. *Retina*. 2019;39(6):1033-1038.
63. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*. 1986;93(5):611-617.
64. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol*. 1988;32(4):219-238.
65. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(4):281-299.
66. Smiddy WE. Economic considerations of macular edema therapies. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1827-1833.
67. Suner IJ, Margolis J, Ruiz K, Tran I, Lee P. Direct medical costs and resource use for treating central and branch retinal vein occlusion in commercially insured working-age and Medicare populations. *Retina*. 2014;34(11):2250-2258.
68. Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, Allen F. Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(6):e007527.
69. Song WT, Xia XB. Ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a metaanalysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:31.
70. Parke DW, II, Coleman AL, Rich WL, III, Lum F. Choosing Wisely: five ideas that physicians and patients can discuss. *Ophthalmology*. 2013;120(3):443-444.
71. Cheng JW, Cheng SW, Lu GC, Wei RL. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy on the risk of arterial thromboembolic events: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(7):e41325.
72. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., et al. Ozurdex GENEVA Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-2460.
73. Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley K, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(5):CD007325.
74. Ford JA, Clar C, Lois N, et al. Treatments for macular oedema following central retinal vein occlusion: systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004120.
75. Zhou S, Gao J, Xu X. Antivascular endothelial growth factors in the treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42(7):637-649.
76. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(20):2072-2087.
77. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Comparison of monthly vs treat-and-extend regimens for individuals with macular edema who respond well to anti-vascular endothelial growth factor medications: secondary outcomes from the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(4):337-345.
78. Ford JA, Shyangdan D, Uthman OA, Lois N, Waugh N. Drug treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005292.
79. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., et al. Ozurdex GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-1146.
80. Yoon YH, Kim JW, Lee JY, et al. Dexamethasone intravitreal implant for early treatment and retreatment of macular edema related to branch retinal vein occlusion: the multicenter COBAL study. *Ophthalmologica*. 2018;240(2):81-89.
81. Jain N, Stinnett SS, Jaffe GJ. Prospective study of a fluocinolone acetonide implant for chronic macular edema from central retinal vein occlusion: thirty-six-month results. *Ophthalmology*. 2012;119(1):132-137.
82. Gewaily D, Muthuswamy K, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9):CD007324.
83. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al. Sustained benefits of ranibizumab with or without laser in branch retinal vein occlusion: 24-month results of the BRIGHTER study. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1778-1787.
84. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014;121(1):209-219.
85. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, et al. Scatter photocoagulation does not reduce macular edema or treatment burden in patients with retinal vein occlusion: the RELATE trial. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1426-1437.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2023)
am 26.04.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees
2	(macula* AND (edema OR oedema)):ti,ab,kw
3	MeSH descriptor: [Retinal Vein Occlusion] explode all trees
4	(retinal AND vein AND occlu*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Apr 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 26.04.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	macular edema[mh]
2	macula*[tiab] AND (edema[tiab] OR oedema[tiab])
3	retinal vein occlusion[mh]
4	retinal[tiab] AND vein[tiab] AND occlu*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR

#	Suchfrage
	ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	(#6) AND ("2018/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 26.04.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	macular edema[mh]
2	macula*[tiab] AND (edema[tiab] OR oedema[tiab])
3	retinal vein occlusion[mh]
4	retinal[tiab] AND vein[tiab] AND occlu*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2018/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.04.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chen J, Wang H, Qiu W.** Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor, laser photocoagulation, or combined therapy for diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1096105.
2. **Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al.** Retinal vein occlusions Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology* 2020;127(2):288-320.
3. **Gao L, Zhao X, Jiao L, Tang L.** Intravitreal corticosteroids for diabetic macular edema: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eye Vis (Lond)* 2021;8(1):35.
4. **Gao S, Zhang Y, Li X, Ge G, Duan J, Lei C, et al.** Comparative efficacy of pharmacotherapy for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:752048.
5. **Li X, Xi X.** The efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema and macular edema secondary to retinal vein occlusion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ophthalmol* 2022;2022:4007002.
6. **Ming S, Xie K, Yang M, He H, Li Y, Lei B.** Comparison of intravitreal dexamethasone implant and anti-VEGF drugs in the treatment of retinal vein occlusion-induced oedema: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Open* 2020;10(6):e032128.
7. **Pranata R, Vania A, Vania R, Victor AA.** Intravitreal ranibizumab versus dexamethasone implant in macular edema due to branch retinal vein occlusion: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(4):1907-1914.
8. **Qiu XY, Hu XF, Qin YZ, Ma JX, Liu QP, Qin L, et al.** Comparison of intravitreal aflibercept and dexamethasone implant in the treatment of macular edema associated with diabetic retinopathy or retinal vein occlusion: a meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol* 2022;15(9):1511-1519.
9. **Rittiphairoj T, Mir TA, Li T, Virgili G.** Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(11):Cd005656. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005656.pub3>.
10. **Santhakumaran S, Salimi A, Brunetti VC, Galic J.** Efficacy and safety of aflibercept therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *J Curr Ophthalmol* 2022;34(2):133-147.
11. **Shalchi Z, Mahroo O, Bunce C, Mitry D.** Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(7):Cd009510. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009510.pub3>.
12. **Veritti D, Sarao V, Soppelsa V, Lanzetta P.** Managing diabetic macular edema in clinical practice: systematic review and meta-analysis of current strategies and treatment options. *Clin Ophthalmol* 2021;15:375-385.
13. **Zou W, Du Y, Ji X, Zhang J, Ding H, Chen J, et al.** Comparison of the efficiency of anti-VEGF drugs intravitreal injections treatment with or without retinal laser photocoagulation for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:948852.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in

Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-107

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), Retinologische Gesellschaft (RG)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	14. Mai 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV])
Fragen zur Vergleichstherapie
<p>Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?</p> <p>Die Behandlungsoptionen sind zuletzt ausführlich in der Stellungnahme der augenärztlichen Fachgesellschaften dargestellt worden (1). Folgende Therapieoptionen für die Therapie des Makulaödems bei retinalem Venenverschluss (RVV) mit fovealer Beteiligung kommen in Frage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) mit VEGF-Inhibitoren (<i>Aflibercept</i>, <i>Bevacizumab*</i>, <i>Ranibizumab</i>) beim Zentralvenenverschluss (ZVV) oder Venenastverschluss (VAV). • Intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) mit Steroiden (<i>Triamcinolon*</i>) und Steroid-Implantaten (<i>Dexamethason</i>) beim ZVV und VAV • Lasertherapie (<i>focal/GRID laser</i>) beim VAV <p><i>*Bevacizumab und Triamcinolon stellen eine off-label-Behandlung dar.</i></p> <p>Grundsätzlich sollen alle Patienten über die verschiedenen Therapiemodalitäten, insbesondere über die jeweilige Visusprognose, Behandlungsfrequenzen und Komplikationshäufigkeiten informiert werden.</p> <p>Es ist zu beachten, dass verschiedene Untersuchungen wie die Bestimmung des bestkorrigierten Visus, die Spaltlampenuntersuchung der vorderen Augenabschnitte die stereoskopische Untersuchung der gesamten Netzhaut in Mydriasis, die Fluoreszeinangiographie und die optische Kohärenztomographie (OCT) erforderlich sind, um die Indikation, d.h. Chancen und Risiken der Behandlung im Einzelfall zu bewerten.</p> <p>Die Behandlung eines Makulaödems mit fovealer Beteiligung beim RVV mit intravitrealen Medikamenten soll nur dann erfolgen, wenn aufgrund des Ausgangsbefunds eine positive Beeinflussung des funktionellen (und morphologischen) Befunds erwartet werden kann. Diese Einschätzung betrifft vor allem ältere Befunde, da frische Verschlüsse in der Regel gut auf die Behandlung ansprechen und therapiert werden sollten.</p>

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems mit fovealer Beteiligung nach einem RVV“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Folgende Faktoren sollten in der Entscheidung berücksichtigt werden:

Visusbeeinträchtigung

Eine Visusbeeinträchtigung kann bei Patienten mit RVV durch die Folgen der Durchblutungsstörung, aber auch durch andere Augenerkrankungen bedingt sein. Dabei ist es nicht immer einfach, den Anteil unterschiedlicher Ursachen für eine Sehverschlechterung zu bewerten. Während in den meisten Zulassungs- und Wirksamkeitsstudien andere Erkrankungen des Auges ausgeschlossen waren, werden im klinischen Alltag auch Patienten behandelt, die z.B. Linsentrübung, Oberflächen-Benetzungsstörung, ein Glaukom oder Glaskörperblutung aufweisen können.

Eine IVOM-Therapie soll nach den Empfehlungen der augenärztlichen Fachgesellschaften dann erfolgen, wenn eine positive Beeinflussung des funktionellen (und morphologischen) Befundes aufgrund des Befundes erwartet werden kann. Bei frischen Verschlüssen ist das in der Regel der Fall. In den Zulassungsstudien wurden Patienten mit einer Verschlussdauer bis zu 6 Monaten eingeschlossen, weshalb diese Krankheitsdauer für die Erstbehandlung zugrunde gelegt werden kann.

Ein wichtiges Instrument, um die Beeinträchtigung der zentralen Netzhaut zu bewerten, ist die OCT-Untersuchung. Es sollte nur dann eine Behandlung initiiert werden, wenn ein zystoides Makulaödem im Bereich der Fovea nachweisbar ist, welches die Sehschärfenreduktion erklärt. Das Ödem kann am besten mit der OCT nachgewiesen und die Höhe ausgemessen werden. Da bei allen vaskulären Erkrankungen neben der Ödemhöhe auch immer eine Abschattung durch Blutungen oder zentrale Gesichtsfeldausfälle durch Ischämien auftreten können, korreliert die Ödemhöhe nicht immer mit der Sehleistung.

Linsenstatus und Alter

Der Zustand der Linse und das Alter haben einen Einfluss auf die mögliche Naheinstellungsreaktion (Akkommodation). Weil intraokulare Steroide ein Fortschreiten bzw. das Auftreten einer relevanten Katarakt bewirken, sollten diese Präparate zurückhaltend bei jungen Menschen mit erhaltener Akkommodation bzw. eigener Linse gewählt werden, da es durch eine Katarakt-Operation zum Verlust der Akkommodation kommt (1). Daher sind entsprechende Hinweise auch den Fachinformationen von Ozurdex® erhalten.

Glaukom

Ein Glaukom oder eine okuläre Hypertension gelten als wichtige okuläre Risikofaktoren für die Entstehung eines RVV und sollten auch am 2. Auge entsprechend behandelt werden. Nach der Gabe von Steroiden in den Glaskörperraum kam es teilweise zu einer Erhöhung des Augeninnendruckes, sodass Patienten mit augendrucksenkenden Augentropfen oder in seltenen Fällen mit einer Glaukom-Operation behandelt werden müssen, um einen irreversiblen Glaukomschaden zu verhindern. Die Wahrscheinlichkeit für erhöhte Augendruckwerte nach der Gabe von Steroiden wird zusätzlich durch eine schon vorbekannte Glaukom-Erkrankung erhöht. Daher müssen Hinweise auf erhöhte Augendruckwerte oder ein vorbestehendes Glaukom beachtet werden, um die Patienten über das Nebenwirkungsprofil ausreichend aufklären zu können (1).

Begleiterkrankungen und systemische Therapie

RVV-Patienten weisen in der Regel ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil auf und haben ein erhöhtes Risiko, vaskuläre Folgeerkrankungen zu erleiden (1). Deshalb ist die internistische Abklärung eine wesentliche Säule in der Behandlung von RVV-Patienten. Unabhängig davon soll das Makulaödem frühzeitig mittels IVOM behandelt werden, um die Gefahr einer Chronifizierung zu minimieren. Es ist nicht davon auszugehen, dass eine systemische Therapie von Risikofaktoren einen Einfluss auf die Höhe des Makulaödems besitzt, ebenso haben die IVOM-Medikamente keinen gesicherten Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen (2).

Retinale Ischämie

Bei der Behandlung der zentralen Netzhautveränderung darf die Beurteilung und ggf. Behandlung der Netzhautperipherie nicht außer Acht gelassen werden. Auch bei den retinalen Venenverschlüssen kann es zu schweren retinalen Ischämien kommen, die in der Folge zu Neovaskularisationen und Glaskörperblutungen führen können. Deshalb soll der Ischämiegrad mittels Fluoreszeinangiografie bestimmt und bei Nachweis einer relevanten Ischämie mit Laserkoagulation behandelt werden. Die Grenze, ab der eine Laserung empfohlen wird, betrifft bei einem VAV circa fünf und beim ZVV circa zehn Papillenflächen. Der Ischämiegrad sollte wiederholt beurteilt werden, die erste Fluoreszeinangiografie ist innerhalb der ersten 6 Monate nach Verschlussereignis empfehlenswert.

Behandlungslast

Da es sich bei einem RVV um ein akutes Ereignis mit einem meist klar wahrnehmbaren Beginn handelt, ist eine intensive Behandlung vor allem innerhalb des ersten Jahres empfehlenswert, um die Gefahr einer Chronifizierung zu reduzieren. Durchschnittlich sind im ersten Behandlungsjahr ca. 9 IVOM erforderlich (1). Aber auch in den Folgejahren ist mit einer regelmäßigen und oft dauerhaften IVOM-Therapie zu rechnen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Innerhalb der Gruppe der VEGF-Inhibitoren (Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept) gibt es keine Unterschiede, die zu einer bevorzugten Empfehlung führen. In allen Vergleichsstudien gehen die Autoren von einer Gleichwertigkeit der medikamentösen Behandlung aus (3–6). Das Glukokortikoid Dexamethason hat im Vergleich zu Ranibizumab einen gleichwertigen initialen Effekt (7,8). Allerdings sollten Steroide bei Vorliegen einer okulären Hypertension oder eines Glaukoms nur zurückhaltend eingesetzt werden, da ein Druckerhöhung nicht vorhersagbar ist und wirksame Alternativen zur Verfügung stehen. Auch bei noch vorhandener Akkommodation werden Steroide wegen der kataraktogenen Wirkung nur bei mangelnder Wirkung von VEGF-Inhibitoren eingesetzt. Für Triamcinolon gibt es deutlich weniger aussagekräftige Daten, es spielt bei der Behandlung nur eine untergeordnete Rolle.

Die fokale zentrale Laserbehandlung (focal/ GRID-Laser) hatte vor der IVOM-Ära einen Stellenwert bei Patienten mit VAV und einem zystoidem Makulaödem, das älter als 3 Monate war (9). Der visusverbessernde Effekt beim Makulaödem konnte in den 80-er Jahren beim VAV, nicht aber beim ZVV nachgewiesen werden (10). Die fokale Laserkoagulation des Makulaödems bei VAV führt zur Narbenbildung und hat im Vergleich zur IVOM mit VEGF-Inhibitoren sowie auch additiv als initiale Behandlung keinen zusätzlichen Effekt. Sie wird deshalb heute nur noch in Einzelfällen angewendet, meist bei chronischen Verläufen.

Referenzliste:

1. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft e. V. (RG): Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur intravitrealen Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss: Therapeutische Strategien, Stand 24.04.2018. *Ophthalmol* 2018; 115: 842–54.
2. Reibaldi M, Fallico M, Avitabile T, u. a.: Risk of Death Associated With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 50–7.
3. Vader MJC, Schauwvlieghe A-SME, Verbraak FD, u. a.: Comparing the Efficacy of Bevacizumab and Ranibizumab in Patients with Retinal Vein Occlusion: The Bevacizumab to Ranibizumab in Retinal Vein Occlusions (BRVO) study, a Randomized Trial. *Ophthalmol Retina* 2020; 4: 576–87.
4. Scott IU, Oden NL, VanVeldhuisen PC, u. a.: Month 24 Outcomes After Treatment Initiation With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema Due to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion: SCORE2 Report 10: A Secondary Analysis of the SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2019; .
5. Hykin P, Prevost AT, Sivaprasad S, u. a.: Intravitreal ranibizumab versus aflibercept versus bevacizumab for macular oedema due to central retinal vein occlusion: the LEAVO non-inferiority three-arm RCT. *Health Technol Assess Winch Engl* 2021; 25: 1–196.
6. Shalchi Z, Mahroo O, Bunce C, Mitry D: Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7: CD009510.
7. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, u. a.: Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol* 2016; 169: 258–67.
8. Hattenbach L-O, Feltgen N, Bertelmann T, u. a.: Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2018; 96: e10–8.
9. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalem Venenverschluss. *Ophthalmologie* 2010; 107: 583–96.
10. BVOS: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 271–82.