

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):
Brolucizumab (D-808)

Vom 20. Oktober 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung.....	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	40
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	40

5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG	55
5.3	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	62
5.4	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	68
5.5	Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) (Mitglied der AWMF) und des Berufsverbandes der Augenärzte (BVA)	74
5.6	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	83
D.	Anlagen	88
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	88
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	101

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 Brolocizumab (Beovu) wurde am 15. März 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. März 2022 hat Brolocizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. April 2022, 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) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Brolucizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (diabetisches Makulaödem) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2022 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 Brolucizumab (D-808) 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 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 Brolucizumab (D-808) 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 Brolucizumab (D-808) (Beovu) gemäß Fachinformation

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.10.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolucizumab:

Aflibercept oder Ranibizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ eine Zulassung für Ranibizumab, Aflibercept, Dexamethason und Fluocinolon vor.
- zu 2. Folgende nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung: bei einer zusätzlich vorliegenden vitreomakulären Traktion besteht die Möglichkeit einer Vitrektomie.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 14. September 2014 für Aflibercept in dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

In der Gesamtschau lässt sich aus der aggregierten Evidenz entsprechend der Leitlinienempfehlungen in der hier angestrebten Behandlungssituation eine Empfehlung für eine Therapie mit einem VEGF-Inhibitor ableiten, ohne dass bis dato eine klare Überlegenheit eines bestimmten in Deutschland verfügbaren VEGF-Inhibitors gezeigt werden konnte. Im relevanten Anwendungsgebiet sind als VEGF-Inhibitoren Ranibizumab und Aflibercept zugelassen.

Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird zudem vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.

Der Stellenwert nicht-medikamentöser Maßnahmen wird vor dem Hintergrund der aggregierten Evidenz gegenüber den VEGF-Inhibitoren zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ als geringer angesehen. Gleiches gilt für einen möglichen Einsatz zugelassener, intravitreal applizierter Steroid-Implantate mit Dexamethason oder Fluocinolon; letztere sind zudem auch nicht für die Erstlinienbehandlung eines DMÖ zugelassen.

In der Gesamtschau erachtet der G-BA es demnach als sachgerecht für die Behandlung Erwachsener mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ die VEGF-Inhibitoren Aflibercept oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die genannten Optionen Aflibercept und Ranibizumab werden hierbei als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brolucizumab (D-808) wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ist der Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber Aflibercept nicht belegt.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung sind die beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studien KESTREL und KITE sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 52.

Bei den Studien KESTREL und KITE handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien zum Vergleich von Brolucizumab gegenüber Aflibercept. Eingeschlossen wurden in die beiden Studien Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ($HbA_{1c} \leq 10\%$ bei Screening) und Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ unter Beteiligung der Fovea. Im Detail wiesen in der Studie KITE 11 % / 4 % (Brolucizumab-/ Aflibercept-Arm) und in der Studie KESTREL entsprechend 6 % / 3 % der Patientinnen und Patienten einen Diabetes mellitus Typ 1 auf. Patientinnen und Patienten mit einer aktiven proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) wurden in beide Studien nicht eingeschlossen. Darüber hinaus wurden keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits eine Vorbehandlung mit VEGF-Inhibitoren erhalten hatten. Es wurde jeweils ein Auge als Studienaughäute ausgewählt. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) des Studienaughäutes unter Verwendung von Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehtafeln musste zwischen 78 und 23 ETDRS-Buchstaben bei einem Abstand von 4 Metern liegen. Sofern beide Augäuge geeignet waren, wurde – sofern medizinische oder lokale ethische Gründe dem nicht entgegenstanden – das Augäuge mit dem schlechteren Visus als Studienaughäute ausgewählt.

In die Studie KITE wurden insgesamt 366 Patientinnen und Patienten randomisiert einer 96-wöchigen Behandlung mit Brolucizumab 6 mg (N = 179) oder mit Aflibercept (N = 181) zugeteilt. In die Studie KESTREL wurden insgesamt 566 Patientinnen und Patienten randomisiert 3 Behandlungsarmen zugewiesen. Die Patienten erhielten entweder Brolucizumab 6 mg (N = 189) (Arm A) oder Brolucizumab 3 mg (N = 190) (Arm B) oder Aflibercept (N = 181) für je 96 Wochen. Der Brolucizumab-Arm mit einer Dosierung von 3 mg ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da die Dosierung nicht entsprechend der Fachinformation erfolgte. Primärer Endpunkt beider Studien war die Veränderung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline (Interimsanalyse). Weitere patientenrelevante Endpunkte waren die Gesamtmortalität, funktionelle Endpunkte zur Sehschärfe, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Das Design beider Studien umfasste eine je bis zu 2-wöchige Screening-Phase vor Randomisierung, der sich eine 96-wöchige verblindete Behandlungsphase anschloss, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase von 4 Wochen.

Im 6 mg-Interventionsarm der Studie KESTREL erhielten die Patientinnen und Patienten Brolucizumab über den gesamten Studienverlauf entsprechend der Fachinformation. Zunächst erfolgte fünfmal eine Injektion alle 6 Wochen, gefolgt ab Woche 32 bzw. 36 von einer Erhaltungsphase mit einer weiteren Verabreichung alle 8 bzw. 12 Wochen. Das Intervall von 12 Wochen wurde ab Woche 36 gewählt, falls die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt in Woche 32 (basierend auf Sehschärfe und retinalen, anatomischen Parametern) keine Krankheitsaktivität festgestellt hat; andernfalls erfolgten ab Woche 32 Injektionen alle 8 Wochen. Bei Krankheitsaktivität in Woche 36, 48, 60, 72 oder 84 wurde das Behandlungsintervall auf 8 Wochen reduziert. Im Aflibercept-Arm wurde zunächst fünfmal alle 4 Wochen eine Injektion verabreicht, während in der sich anschließenden Erhaltungsphase auf eine intravitreale Gabe alle 8 Wochen umgestellt wurde.

In der Studie KITE erfolgte analog zur KESTREL-Studie zunächst fünfmal eine Injektion alle 6 Wochen, gefolgt ab Woche 32 bzw. 36 von einer Erhaltungsphase mit einer weiteren Verabreichung alle 8 bzw. 12 Wochen (s. Beschreibung oben zur Studie KESTREL). Darüber hinaus war in der KITE-Studie im Brolucizumab-Arm zu Woche 72 eine optionale einmalige Verlängerung des Behandlungsintervalls um 4 Wochen möglich. Im Aflibercept-Arm erfolgte die intravitreale Verabreichung analog zur Studie KESTREL nach einem festen Dosierungsschema.

Gemäß Fachinformation von Aflibercept kann das Behandlungsintervall nach dem ersten Jahr basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund entsprechend einem „*Treat and Extend*“-Dosierungsschema verlängert oder bei Verschlechterung entsprechend verkürzt werden. Auch wird auf Basis der Ausführungen der Kliniker davon ausgegangen, dass in der Versorgungspraxis ein patientenindividuelles Injektionsintervall in Abhängigkeit von der Krankheitschwere auch angestrebt wird.

Eine Flexibilisierung des Behandlungsregimes war in beiden Studien ab Woche 52 für Aflibercept nicht vorgesehen, während diese in den Brolucizumab-Armen gegeben war.

Da in beiden Studien die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation für Aflibercept möglich ist, ab Woche 52 nicht vorgesehen war, werden aufgrund der resultierenden Ungleichheit zwischen den Behandlungsarmen in Übereinstimmung mit den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung über die vergleichenden Analysen zu Woche 52 hinaus keine Auswertungen zu späteren Zeitpunkten berücksichtigt.

Für die Nutzenbewertung werden jeweils die zulassungskonform behandelten Patientenpopulationen der Studien berücksichtigt. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien werden für die vorliegende Nutzenbewertung darüber hinaus auch die Metaanalyse beider Studien zu Woche 52 berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich sowohl auf Einzelstudien- als auch in der Metaanalyse der beiden Studien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) - Verbesserung um ≥ 10 sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben)

Die BCVA wurde in beiden Studien mittels ETDRS-Sehtafeln gemessen. Die Sehtafel besteht aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben und ist somit aus insgesamt 70 Buchstaben aufgebaut. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab. Die BCVA ergibt sich bei einem Abstand von 4 Metern aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben plus 30 und bei einem Abstand von 1 Meter unmittelbar aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben. Die BCVA kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere Sehschärfe bedeuten.

In der vorliegenden Indikation wird eine Veränderung der Sehschärfe als patientenrelevant erachtet. Der pharmazeutische Unternehmer legte mit dem Dossier sowohl Auswertungen zur Verbesserung, als auch zur Verschlechterung der BCVA vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (entspricht 2 Zeilen) bzw. zur Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (entspricht 3 Zeilen) herangezogen.

Für den Endpunkt BCVA (Verbesserung um ≥ 10 sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) zeigt sich jeweils weder auf Einzelstudien-ebene, noch in der Metaanalyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) - Verbesserung um ≥ 15 Punkte

Die Lebensqualität wurde in beiden Studien mittels NEI VFQ-25 erhoben. Der Fragebogen NEI VFQ-25 dient der Messung der visusbezogenen Lebensqualität und besteht aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen, von denen 25 Items (11 Subskalen) sich auf das Sehvermögen beziehen und 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit adressiert. Der Summenscore wird aus dem Mittelwert der gemittelten Scores der Subskalen berechnet. Dabei wird das Item / die Subskala zur allgemeinen Gesundheit nicht einbezogen. Der Summenscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere visusbezogene Lebensqualität bedeuten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Responderanalyse zur Verbesserung des NEI VFQ-25 Summenscores um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) herangezogen, da dies hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet. Für den Summenscore des NEI VFQ-25 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) zeigt sich auf Einzelstudien-ebene kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; gleiches gilt für die Metaanalyse der Studien.

Nebenwirkungen

UE, SUE, Abbruch wegen UE

Für die Gesamtraten UE, SUE sowie für Abbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

intraokulare Entzündung (UE) und intraokulare Entzündung (SUE)

Für die Endpunkte intraokulare Entzündung (UE) und intraokulare Entzündung (SUE) zeigt sich weder auf Einzelstudien- noch in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolicizumab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien KESTREL und KITE (jeweils gegenüber Aflibercept) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 52 vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität lässt sich zu Woche 52 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolicizumab und Aflibercept in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe ableiten.

In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich für die mittels NEI VFQ-25 erhobene, visusbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolicizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Brolicizumab gegenüber Aflibercept insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ auf Basis der vorgelegten Studien zu Woche 52 für Brolicizumab weder Vor- noch Nachteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept. Ein Zusatznutzen für Brolicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept ist damit für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Brolicizumab ist zugelassen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) bei Erwachsenen.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden RCTs KITE und KESTREL sowie die Metanalyse beider Studien zu Woche 52 vor, in denen jeweils Brolicizumab mit Aflibercept verglichen wurde.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität lässt sich zu Woche 52 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolicizumab und Aflibercept in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe ableiten. Auch in der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in der erhobenen, visusbezogenen Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolicizumab und Aflibercept. In der

Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich für Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept keine Vor- oder Nachteile. Ein Zusatznutzen 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).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt.

Die Herleitung der Patientenzahlen durch den pharmazeutischen Unternehmer ist grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings wurden innerhalb der Patientinnen und Patienten mit DMÖ keine Anteilswerte für diejenigen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der Anteilswerte aus dem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren in der DMÖ² von 2,56 % bis 2,64 % ergibt sich nach eigener Berechnung des IQWiG eine Anzahl von 190 000 bis 241 000 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die Angabe einer Spanne ist aufgrund der unsicheren Datenlage für die Schätzung der GKV-Zielpopulation trotz methodischer Schwächen grundsätzlich angemessen und trägt damit dieser Unsicherheit Rechnung.

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 Beovu (Wirkstoff: Brolucizumab (D-808)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. August 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brolucizumab darf nur durch in der Therapie mit diabetischem Makulaödem erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2022).

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.

² Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Aflibercept in der Indikation DMÖ vom 15.09.2014.

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Zu Brolucizumab: Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit fünf Injektionen im Abstand von 6 Wochen initiiert. Nach 30 Wochen wird eine Behandlungskontrolle vorgeschlagen. Danach kann der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte dann eine Behandlung alle 12 Wochen und bei Patienten mit Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 8 Wochen in Betracht gezogen werden.

Zu Aflibercept: Die Behandlung mit Aflibercept wird mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert; gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Nach Ablauf von 12 Monaten kann dieses Behandlungsintervall aufrechterhalten oder in einem „Treat & Extend“-Dosierungsschema in der Regel um 2 Wochen verlängert werden.

Zu Ranibizumab: Die Behandlung bei Erwachsenen 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 Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, wobei das Behandlungsintervall um bis zu einen Monat auf einmal verlängert werden kann.

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

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brolucizumab 1. Jahr	1 x alle 42 Tage für 5 Anwendungen	5	1	6,0 - 7,0
	anschließend alle 56 - 84 Tage	2 1		
	anschließend alle	6,5	1	4,3 – 6,5

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Brolucizumab Folgejahre	56 - 84 Tage	4,3		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept 1. Jahr	1 x monatlich ³ für 5 Anwendungen,	5	1	8,0
	dann 1 x alle 2 Monate ³	3		
Aflibercept Folgejahre	1 x alle 2 Monate ³ bis Treat & Extend (30,4 Tage) ⁴	6 – 0	1	0 – 6,0
Ranibizumab 1. Jahr	1 x monatlich ³ für 3 Anwendungen,	3	1	6,0 – 12,0
	anschließend 1 x monatlich ³ bis Treat & Extend (30,4 Tage) ⁴	9 – 3		
Ranibizumab Folgejahre	1 x monatlich ³ bis Treat & Extend (30,4 Tage) ⁴	12 – 0	1	0 – 12,0

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					
Brolucizumab 1.Jahr	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	7,0 – 6,0	7,0 x 6 mg – 6,0 x 6 mg

³ Ein Monat entspricht 30,4 Tagen.

⁴ Zur Berechnung der Untergrenze: Das Behandlungsintervall wird bei jeder Behandlung um einen Monat verlängert.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Brolucizumab Folgejahre	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	6,5 – 4,3	6,5 x 6 mg – 4,3 x 6 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept 1.Jahr	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	8,0	8,0 x 2 mg
Aflibercept Folgejahre	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	6,0 – 0	6,0 x 2 mg – 0 x 2 mg
Ranibizumab 1.Jahr	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	12,0 – 6,0	12,0 x 0,5 mg – 6,0 x 0,5 mg
Ranibizumab Folgejahre	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	12,0 – 0	12,0 x 0,5 mg – 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 § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brolucizumab	1 ILO	1 022,73 €	1,77 €	0,00 €	1 020,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept	1 ILO	1 099,38 €	1,77 €	60,24 €	1 037,37 €
Ranibizumab	1 ILO	1 263,26 €	1,77 €	69,32 €	1 192,17 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022

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 Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.

Die Fachinformationen von Brolucizumab, Ranibicumab und Aflibercept empfehlen das Behandlungsintervall auf Basis der Krankheitsaktivität festzulegen, die anhand morphologischer Parameter und/oder Sehschärfe bzw. funktionelle Befunde bestimmt wird. Das Kontrollintervall soll durch 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 kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin können die entstehenden Kosten nicht quantifiziert werden.

Art der Leistung	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brolucizumab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	90,92 € – 189,61 €	1. Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 4,3 – 6,5	1. Jahr: 545,52 € – 1 327,27 € Folgejahre: 390,96 € – 1 232,47 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	18,81 € – 26,25 €	1. Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 4,3 – 6,5	1. Jahr: 112,86 € – 183,75 € Folgejahre: 80,88 € – 170,63 €
Optische Kohärenztomographie	45,52 €	Patienten- individuell	nicht quantifizierbar

Art der Leistung	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
(EBM 06338 oder 06339)		unterschiedlich	
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aflibercept			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	90,92 € – 189,61 €	1. Jahr: 8 Folgejahre: 0 – 6	1. Jahr: 727,36 € – 1 516,88 € Folgejahre: 0 € – 1 137,66 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	18,81 € – 26,25 €	1. Jahr: 8 Folgejahre: 0 – 6	1. Jahr: 150,48 € – 210,00 € Folgejahre: 0 € – 157,50 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	45,52 €	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Ranibizumab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	90,92 € – 189,61 €	1. Jahr: 6 – 12 Folgejahre: 0 – 12	1. Jahr: 545,52 € – 2 275,32 € Folgejahre: 0 € – 2 275,32 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	18,81 € – 26,25 €	1. Jahr: 6 – 12 Folgejahre: 0 – 12	1. Jahr: 112,86 € – 315,00 € Folgejahre: 0 € – 315,00 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	45,52 €	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar

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 26. Januar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 25. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brolocizumab (D-808) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. April 2022 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 Brolocizumab (D-808) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2022 statt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. September 2022; 5. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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)

Brolucizumab (D-808) (Neues Anwendungsgebiet: diabetisches Makulaödem)

Vom 20. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 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 6. Oktober 2022 (BAnz AT 11.11.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brolucizumab (D-808) gemäß dem Beschluss vom 3. September 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Brolucizumab (D-808)

Beschluss vom: 20. Oktober 2022

In Kraft getreten am: 20. Oktober 2022

BAnz AT 21.11.2022 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. März 2022):

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ranibizumab oder Aflibercept

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brolucizumab (D-808) gegenüber Aflibercept:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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		

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-50), sofern nicht anders indiziert.

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie KESTREL: RCT Brolucizumab vs. Aflibercept (Daten zu Woche 52)

Studie KITE: RCT Brolucizumab vs. Aflibercept (Daten zu Woche 52)

sowie die Metaanalyse der beiden Studien

Mortalität

Endpunkt Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt mortalität					
KESTREL	189	5 (2,6)	187	2 (1,1)	2,47 [0,49; 12,59]; 0,275
KITE	179	3 (1,7)	181	2 (1,1)	1,52 [0,26; 8,97]; 0,646
Gesamt ^a					2,00 [0,61; 6,58]; 0,255

Morbidität

Endpunkt/Skala Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
BCVA (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben^b)					
KESTREL	189	99 (52,4)	187	107 (57,2)	0,92 [0,76; 1,10]; 0,347
KITE	179	110 (61,5)	181	106 (58,6)	1,05 [0,89; 1,24]; 0,576
Gesamt ^a					0,98 [0,87; 1,11]; 0,771
BCVA (Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben^b)					
KESTREL	189	70 (37,0)	187	74 (39,6)	0,94 [0,72; 1,21]; 0,613
KITE	179	83 (46,4)	181	68 (37,6)	1,23 [0,97; 1,58]; 0,092
Gesamt ^a					1,08 [0,90; 1,29]; 0,405

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt/Skala Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
NEI VFQ-25^c Summenscore (Verbesserung um ≥ 15 Punkte^d)					
KESTREL	188	46 (24,5)	187	43 (23,0)	1,06 [0,74; 1,53]; 0,737
KITE	178	37 (20,8)	181	33 (18,2)	1,14 [0,75; 1,74]; 0,542
Gesamt ^a					1,10 [0,83; 1,44]; 0,510

Nebenwirkungen^e

Endpunkt Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UE (ergänzend)					
KESTREL	189	155 (82,0)	187	148 (79,1)	---
KITE	179	136 (76,0)	181	146 (80,7)	---
SUE					
KESTREL	189	37 (19,6)	187	43 (23,0)	0,85 [0,58; 1,26]; 0,419
KITE	179	34 (19,0)	181	40 (22,1)	0,86 [0,57; 1,29]; 0,467
Gesamt ^a					0,86 [0,65; 1,13]; 0,277
Abbruch wegen UE					
KESTREL	189	4 (2,1)	187	7 (3,7)	0,57 [0,17; 1,90]; 0,356
KITE	179	10 (5,6)	181	8 (4,4)	1,26 [0,51; 3,13]; 0,612
Gesamt ^a					0,94 [0,46; 1,91]; 0,856
intraokulare Entzündung^{f, g} (UE)					
KESTREL	189	7 (3,7)	187	1 (0,5)	6,93 [0,86; 55,74]; 0,069
KITE	179	4 (2,2)	181	3 (1,7)	1,35 [0,31; 5,94]; 0,693
Gesamt ^a					2,75 [0,88; 8,60]; 0,081
intraokulare Entzündung^{f, h} (SUE)					
KESTREL	189	0 (0,0)	187	0 (0,0)	n. e.
KITE	179	1 (0,6)	181	1 (0,6)	1,01 [0,06; 16,04]; 0,994
Gesamt ^a					1,01 [0,06; 16,04]; 0,994

- a. eigene Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel; Test auf Homogenität basierend auf dem Effektmaß RR
- b. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.
- c. Zu den Subskalen legt der pU nur stetige Auswertungen vor. Bei diesen zeigt sich ebenfalls jeweils kein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des NEI VFQ-25 Summenscores um ≥ 15 Punkte (≥ 15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- e. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Diabetisches Retinaödem); Auswertung dennoch für die Nutzenbewertung geeignet, da dieses Ereignis nur vereinzelt auftrat
- f. erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU
- g. In der Studie KESTREL sind die PTs Iritis, Uveitis, Augenentzündung und retinale Vasculitis aufgetreten, in der Studie KITE die PTs Iridozyklitis, Uveitis und Vorderkammerflackern.
- h. In der Studie KESTREL sind keine Ereignisse aufgetreten, in der Studie KITE ist der PT Uveitis aufgetreten.

BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI: National Eye Institute; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VFQ-25: Function Questionnaire-25

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

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

ca. 190 000 – 241 000 Patientinnen und Patienten

2. 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 Beovu (Wirkstoff: Brolucizumab (D-808)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. August 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brolucizumab darf nur durch in der Therapie mit diabetischem Makulaödem erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

3. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient (für ein Auge)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brolucizumab	1. Jahr: 6 125,76 € – 7 146,72 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient (für ein Auge)
	Folgejahre: 4 390,13 € – 6 636,24 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 545,52 € – 1 327,27 €
	Folgejahre: 390,96 € – 1 232,47 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 112,86 € – 183,75 €
	Folgejahre: 80,88 € – 170,63 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ⁶
Gesamt	1. Jahr: 6 784,14 € – 8 657,74 €
	Folgejahre: 4 861,97 € – 8 039,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aflibercept	1. Jahr: 8 298,96 €
	Folgejahre: 0 € - 6 224,22 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 727,36 € – 1 516,88 €
	Folgejahre: 0 € – 1 137,66 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 150,48 € – 210,00 €
	Folgejahre: 0 € – 157,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}
Gesamt	1. Jahr: 9 176,80 € – 10 025,84 €
	Folgejahre: 0 € – 7 519,38 €
Ranibizumab	1. Jahr: 7 153,02 € – 14 306,04 €
	Folgejahre: 0 € – 14 306,04 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 545,52 € – 2 275,32 €
	Folgejahre: 0 € – 2 275,32 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 112,86 € – 315,00 €
	Folgejahre: 0 € – 315,00 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}
Gesamt	1. Jahr: 7 811,40 € – 16 896,36 €
	Folgejahre: 0 € – 16 896,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)
Brolucizumab
(neues Anwendungsgebiet: diabetisches Makulaödem)**

Vom 20. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 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 6. Oktober 2022 (BAnz AT 11.11.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brolucizumab gemäß dem Beschluss vom 3. September 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Brolucizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. März 2022):

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ranibizumab oder Aflibercept

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brolucizumab gegenüber Aflibercept:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-50), sofern nicht anders indiziert.



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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie KESTREL: RCT Brolucizumab vs. Aflibercept (Daten zu Woche 52)

Studie KITE: RCT Brolucizumab vs. Aflibercept (Daten zu Woche 52)

sowie die Metaanalyse der beiden Studien

Mortalität

Endpunkt Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität					
KESTREL	189	5 (2,6)	187	2 (1,1)	2,47 [0,49; 12,59]; 0,275
KITE	179	3 (1,7)	181	2 (1,1)	1,52 [0,26; 8,97]; 0,646
Gesamt ^a					2,00 [0,61; 6,58]; 0,255

Morbidität

Endpunkt/Skala Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
BCVA (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben ^b)					
KESTREL	189	99 (52,4)	187	107 (57,2)	0,92 [0,76; 1,10]; 0,347
KITE	179	110 (61,5)	181	106 (58,6)	1,05 [0,89; 1,24]; 0,576
Gesamt ^a					0,98 [0,87; 1,11]; 0,771

BCVA (Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben^b)

KESTREL	189	70 (37,0)	187	74 (39,6)	0,94 [0,72; 1,21]; 0,613
KITE	179	83 (46,4)	181	68 (37,6)	1,23 [0,97; 1,58]; 0,092
Gesamt ^a					1,08 [0,90; 1,29]; 0,405

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt/Skala Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
NEI VFQ-25 ^c Summenscore (Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^d)					
KESTREL	188	46 (24,5)	187	43 (23,0)	1,06 [0,74; 1,53]; 0,737
KITE	178	37 (20,8)	181	33 (18,2)	1,14 [0,75; 1,74]; 0,542
Gesamt ^a					1,10 [0,83; 1,44]; 0,510



Nebenwirkungen^e

Endpunkt Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UE (ergänzend)					
KESTREL	189	155 (82,0)	187	148 (79,1)	–
KITE	179	136 (76,0)	181	146 (80,7)	–
SUE					
KESTREL	189	37 (19,6)	187	43 (23,0)	0,85 [0,58; 1,26]; 0,419
KITE	179	34 (19,0)	181	40 (22,1)	0,86 [0,57; 1,29]; 0,467
Gesamt ^a					0,86 [0,65; 1,13]; 0,277
Abbruch wegen UE					
KESTREL	189	4 (2,1)	187	7 (3,7)	0,57 [0,17; 1,90]; 0,356
KITE	179	10 (5,6)	181	8 (4,4)	1,26 [0,51; 3,13]; 0,612
Gesamt ^a					0,94 [0,46; 1,91]; 0,856
intraokulare Entzündung ^{f, g} (UE)					
KESTREL	189	7 (3,7)	187	1 (0,5)	6,93 [0,86; 55,74]; 0,069
KITE	179	4 (2,2)	181	3 (1,7)	1,35 [0,31; 5,94]; 0,693
Gesamt ^a					2,75 [0,88; 8,60]; 0,081
intraokulare Entzündung ^{f, h} (SUE)					
KESTREL	189	0 (0,0)	187	0 (0,0)	n. e.
KITE	179	1 (0,6)	181	1 (0,6)	1,01 [0,06; 16,04]; 0,994
Gesamt ^a					1,01 [0,06; 16,04]; 0,994

a eigene Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel; Test auf Homogenität basierend auf dem Effektmaß RR

b Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

c Zu den Subskalen legt der pU nur stetige Auswertungen vor. Bei diesen zeigt sich ebenfalls jeweils kein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

d Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des NEI VFQ-25 Summenscores um ≥ 15 Punkte (≥ 15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

e enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Diabetisches Retinaödem); Auswertung dennoch für die Nutzenbewertung geeignet, da dieses Ereignis nur vereinzelt auftrat

f erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU

g In der Studie KESTREL sind die PTs Iritis, Uveitis, Augenentzündung und retinale Vasculitis aufgetreten, in der Studie KITE die PTs Iridozyklitis, Uveitis und Vorderkammerflackern.

h In der Studie KESTREL sind keine Ereignisse aufgetreten, in der Studie KITE ist der PT Uveitis aufgetreten.

Verwendete Abkürzungen:

BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI: National Eye Institute; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VFQ-25: Function Questionnaire-25

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

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

ca. 190 000 bis 241 000 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 Beovu (Wirkstoff: Brolucizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. August 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brolucizumab darf nur durch in der Therapie mit diabetischem Makulaödem erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient (für ein Auge)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brolucizumab	1. Jahr: 6 125,76 € – 7 146,72 €
	Folgejahre: 4 390,13 € – 6 636,24 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 545,52 € – 1 327,27 €
	Folgejahre: 390,96 € – 1 232,47 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 112,86 € – 183,75 €
	Folgejahre: 80,88 € – 170,63 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 6 784,14 € – 8 657,74 €
	Folgejahre: 4 861,97 € – 8 039,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aflibercept	1. Jahr: 8 298,96 €
	Folgejahre: 0 € – 6 224,22 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 727,36 € – 1 516,88 €
	Folgejahre: 0 € – 1 137,66 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 150,48 € – 210,00 €
	Folgejahre: 0 € – 157,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 9 176,80 € – 10 025,84 €
	Folgejahre: 0 € – 7 519,38 €
Ranibizumab	1. Jahr: 7 153,02 € – 14 306,04 €
	Folgejahre: 0 € – 14 306,04 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 545,52 € – 2 275,32 €
	Folgejahre: 0 € – 2 275,32 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 112,86 € – 315,00 €
	Folgejahre: 0 € – 315,00 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 7 811,40 € – 16 896,36 €
	Folgejahre: 0 € – 16 896,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

² Aufgrund der individuellen Festlegung der Art und Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin können die entstehenden Kosten für alle Therapieoptionen nicht quantifiziert werden.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. April 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Brolocizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolicizumab (Neues Anwendungsgebiet: diabetisches Makulaödem)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Brolicizumab
- **Handelsname:** Beovu
- **Therapeutisches Gebiet:** Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-05-01-D-808)

Modul 1

(PDF 422,25 kB)

Modul 2

(PDF 454,76 kB)

Modul 3

(PDF 1,11 MB)

Modul 4B

(PDF 7,84 MB)

Modul 4B Anhang 1

(PDF 22,80 MB)

Modul 4B Anhang 2

(PDF 37,69 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/823/>

01.08.2022 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Brolucizumab (Beovu

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolucizumab:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Stand der Information: Januar 2021

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 739,62 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2022
 - Mündliche Anhörung: 05.09.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2022 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 57,50 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 22.08.2022 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 - Brolucizumab - 2022-05-01-D-808*). 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 05.09.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2022 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 Oktober 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolicizumab (Neues Anwendungsgebiet: diabetisches Makulaödem) - Gem
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.03.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. September 2022 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Brolucizumab (D-808)**

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
Novartis Pharma GmbH	11.08.2022
Roche Pharma AG	11.08.2022
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	17.08.2022
Bayer Vital GmbH	18.08.2022
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)(Mitglied der AWMF), Berufsverband der Augenärzte (BVA)	22.08.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.08.2022

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
Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Eichinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Finkes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Maslanka Figueroa	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Wasmuth	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Berning	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Pfeiffer	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Ustyugova	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Frau Dr. Caruso	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Prosche	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)(Mitglied der AWMF), Berufsverband der Augenärzte (BVA)						
Herr Dr. Bertram	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Prof. Dr. Pauleikhoff	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Prof. Dr. Ziemssen	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	11. August 2022
Stellungnahme zu	Brolucizumab/Beovu®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Seit dem 13. Februar 2020 ist Brolucizumab mit dem Handelsnamen Beovu® zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration bei Erwachsenen zugelassen. Am 28. März 2022 folgte die Zulassungserweiterung zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) bei erwachsenen Patienten.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 23. April 2022 ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brolucizumab in der Indikation DMÖ eingereicht. Am 01. Mai 2022 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 01. August 2022 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Auftrag A22-50 als Bericht Nr. 1393 veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Die Novartis Pharma GmbH nimmt als der für Beovu® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer in Deutschland zu folgenden Punkten Stellung:

1. Berücksichtigung des Deckeneffekts bei den Responder-Analysen des Endpunktes BCVA
2. Auswahl des Studienauges gemäß Einschlusskriterien
3. Diabetes-Medikation im Verlauf der Studien KITE und KESTREL
4. Zusatznutzen in der Kategorie Nebenwirkungen
5. Jahrestherapiekosten von Brolucizumab

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.</i></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Berücksichtigung des Deckeneffekts bei den Responder-Analysen des Endpunktes BCVA</p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an, dass im Dossier keine Angaben dazu gemacht werden, wie viele Patienten aufgrund eines Deckeneffekts als Responder in die Analyse des Endpunkts BCVA eingingen. Gemäß Studienprotokoll wurden neben den Patienten mit einer Steigerung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben auch diejenigen als Responder gewertet, die zu einer Erhebung nach Baseline eine BCVA von ≥ 84 ETDRS-Buchstaben aufwiesen.</p> <p>In Anhang 1 zu dieser Stellungnahme sind die Responderanalysen zum Endpunkt BCVA jeweils ohne und mit Patienten, die aufgrund einer BCVA von ≥ 84 ETDRS-Buchstaben als Responder gelten, aufgeführt. Die Analyse zeigt, dass die jeweiligen Anteile gleichmäßig über die Studienarme verteilt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (Meta-Analyse, Woche 52): 	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) - Verbesserung um ≥ 10 sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben)</i></p> <p>Die BCVA wurde in beiden Studien mittels ETDRS-Sehtafeln gemessen. Die Sehtafel besteht aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben und ist somit aus insgesamt 70 Buchstaben aufgebaut. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab. Die BCVA ergibt sich bei einem Abstand von 4 Metern aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben plus 30 und bei einem Abstand von 1 Meter unmittelbar aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben. Die BCVA kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere Sehschärfe bedeuten. In der vorliegenden Indikation wird eine Veränderung der Sehschärfe als patientenrelevant erachtet. Der pharmazeutische Unternehmer legte mit dem Dossier sowohl Auswertungen zur Verbesserung, als auch zur Verschlechterung der BCVA vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil an Patienten im Brolucizumab-Arm, die aufgrund eines Deckeneffekts als Responder gelten: 3,3 % in der Meta-Analyse. ○ Anteil an Patienten im Aflibercept-Arm, die aufgrund eines Deckeneffekts als Responder gelten: 3,5 % in der Meta-Analyse. ● Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (Meta-Analyse, Woche 52): <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil an Patienten im Brolucizumab-Arm, die aufgrund eines Deckeneffekts als Responder gelten: 14,1 % in der Meta-Analyse. ○ Anteil an Patienten im Aflibercept-Arm, die aufgrund eines Deckeneffekts als Responder gelten: 12,2 % in der Meta-Analyse. <p>Sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung des Deckeneffekts ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den Responderanalysen zum Endpunkt BCVA.</p> <p>Es ist somit davon auszugehen, dass die Berücksichtigung dieses Deckeneffekts nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hat.</p>	<p>werden die Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (entspricht 2 Zeilen) bzw. zur Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (entspricht 3 Zeilen) herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt BCVA (Verbesserung um ≥ 10 sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) zeigt sich jeweils weder auf Einzelstudien- noch in der Metaanalyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
<p>Auswahl des Studienauges gemäß Einschlusskriterien</p> <p>Gemäß Studienprotokoll wurde für beide in die Nutzenbewertung eingeschlossene RCT pro Patient nach im Protokoll vorgegebenen Kriterien jeweils ein Studienauge ausgewählt. Falls beide Augen eines Patienten diese Einschlusskriterien erfüllten, sollte das Auge mit dem schlechteren Visus als Studienauge ausgewählt werden. Es war jedoch</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch möglich das Auge mit dem besseren Visus zu bestimmen. Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an, dass keine Angaben dazu vorliegen, bei wie vielen Patienten das Auge mit dem besseren Visus als Studienauge ausgewählt wurde.</p> <p>In Anhang 2 zu dieser Stellungnahme ist die Anzahl und der Anteil der Patienten, deren beider Augen die Einschlusskriterien erfüllten und für die jeweils das Auge mit dem besseren Visus als Studienauge bestimmt wurde, pro Studie und Studienarm dargestellt. Der Anteil der Patienten, deren besseres Auge ausgewählt wurde, bewegt sich zwischen 11,2 % und 13,8 % und ist innerhalb der Studien und Studienarme ähnlich. Nach Ansicht von Novartis ist aufgrund dieser Patientenanteile keine Verzerrung der Ergebnisse anzunehmen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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. 11	<p>Anmerkung: Diabetes-Medikation im Verlauf der Studien KITE und KESTREL</p> <p>Das IQWiG nennt als erlaubte Vor- und Begleitbehandlung in beiden Studien eine „stabile Diabetes-Medikation innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung und im weiteren Studienverlauf“.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Wortlaut des Einschlusskriteriums in den Studienprotokollen lautet „Medication for the management of diabetes must have been stable within 3 months prior to randomization and is expected to remain stable during the course of the study“. Eine Anpassung der Diabetesmedikation während der Studie war erlaubt und wurde entsprechend dokumentiert.</p>	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
S. 24	<p>Anmerkung: Zusatznutzen in der Kategorie Nebenwirkungen</p> <p>Aufgrund eines statistisch signifikanten Vorteils von Brolicizumab gegenüber Aflibercept bei den Nebenwirkungen in der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Nieren und Harnwege, der sich in der Meta-Analyse der beiden Studien KITE und KESTREL zeigt, leitet Novartis einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen</p>	Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brolicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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>ab. Abweichend von dieser Einschätzung bewertet das IQWiG das Ausmaß des Effektes „bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig“ und leitet somit keinen Zusatznutzen ab.</p> <p>Erkrankungen der Nieren und Harnwege stellen in der vorliegenden Patientenpopulation (Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems [DMÖ]) jedoch aus Sicht von Novartis eine besonders relevante Nebenwirkung dar. Das DMÖ ist eine Folgeerkrankung des Diabetes und korreliert mit der Diabetesdauer (1-3). DMÖ-Patienten sind demnach Diabetes-Patienten in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium und einem erhöhten Risiko ausgesetzt, weitere Folgeerkrankungen zu entwickeln (4-6). Nierenerkrankungen sind – wie das DMÖ – ebenfalls häufige Folgeerkrankungen von Diabetes (7) mit potenziell schweren Auswirkungen. In Deutschland ist die Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion bei Diabetikern mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten ohne Diabetes (8) und eine chronische Niereninsuffizienz liegt laut RKI bei ca. 15 % der Personen mit Diabetes vor (7). Diabetes ist zudem die Hauptursache für Nierenversagen im Endstadium in den meisten Industrieländern (9) und das Risiko für eine Nierentransplantation ist bei Diabetikern um das 8-fache erhöht im Vergleich zu Personen ohne Diabetes (10). Des Weiteren ist die Mortalitätsrate bei Diabetikern mit Nierenversagen im Endstadium um das 15-fache</p>	<p>Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen, sowie dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erstellten Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung getroffen.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><i>UE, SUE, Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für die Gesamtraten UE, SUE sowie für Abbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>intraokulare Entzündung (UE) und intraokulare Entzündung (SUE)</i></p> <p>Für die Endpunkte intraokulare Entzündung (UE) und intraokulare Entzündung (SUE) zeigt sich weder auf Einzelstudien- noch in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Gesamtbewertung / Fazit</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien KESTREL und KITE (jeweils</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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)
	<p>höher als bei Patienten mit Nierenversagen im Endstadium ohne Diabetes (11).</p> <p>Der Effekt aus der Meta-Analyse der Studien KITE und KESTREL in der SOC Nieren- und Harnwegserkrankungen ist statistisch signifikant und aus den oben aufgeführten Gründen insbesondere für DMÖ-Patienten von besonderer Bedeutung. Durch die Meta-Analyse konnte somit ein Beleg für eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erbracht werden, die in der betrachteten Patientenpopulation eine wichtige Rolle spielt, da diese vulnerabler für Nierenerkrankungen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Erkrankungen der Nieren und Harnwege stellen in der vorliegenden Patientenpopulation eine relevante Nebenwirkung dar. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel § 5 Absatz 7 Ziffer 3) liegt ein geringer Zusatznutzen vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens [...] erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung <u>oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.</u>“ (12).</p>	<p>gegenüber Aflibercept) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 52 vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität lässt sich zu Woche 52 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolicizumab und Aflibercept in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe ableiten.</p> <p>In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich für die mittels NEI VFQ-25 erhobene, visusbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolicizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Brolicizumab gegenüber Aflibercept insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ auf Basis der vorgelegten Studien zu Woche 52 für Brolicizumab weder Vor- noch Nachteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept. Ein</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Somit ergibt sich, abweichend von der vorliegenden Nutzenbewertung, ein Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber Aflibercept hinsichtlich Nebenwirkungen (Ausmaß: gering).</p>	<p>Zusatznutzen für Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept ist damit für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ nicht belegt.</p>
<p>S. 31, S. 34</p>	<p>Anmerkung: Jahrestherapiekosten von Brolucizumab</p> <p>Während die Jahrestherapiekosten von Brolucizumab für das 1. Jahr als plausibel bewertet werden, bezeichnet das IQWiG die Untergrenze für die Jahrestherapiekosten in den Folgejahren (mindestens 1 Behandlung) im Vergleich zur Fachinformation als „<i>unterschätzt</i>“.</p> <p>Laut der Fachinformation von Brolucizumab sollte bei Patienten ohne Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 12 Wochen (3 Monate) in Betracht gezogen werden (13). Über diese Empfehlung hinaus erlaubt die Fachinformation eine patientenindividuelle Bestimmung und Ausweitung der Behandlungsintervalle: „Danach kann der Arzt, basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand morphologischer Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle individuell festlegen.“ (13). Wie das IQWiG in der Nutzenbewertung bereits feststellt, können für die Folgejahre die Untergrenzen der Jahrestherapiekosten abweichen, da die Behandlungsintervalle durch den Arzt individuell festgelegt werden. Um basierend auf dieser Individualisierung der Injektionsintervalle eine konkrete</p>	<p>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.</p> <p>Aufgrund des laut Fachinformation möglichen patientenindividuellen Vorgehens bezüglich der Anpassung der Behandlungsintervalle werden im vorliegenden Beschluss für die Folgejahre die möglichen Ober- und Untergrenzen der Kosten dargestellt.</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p><i>Zu Brolucizumab:</i> Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit fünf Injektionen im Abstand von 6 Wochen initiiert. Nach 30 Wochen wird eine</p>

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>Untergrenze für die Anzahl der Behandlungen in den Folgejahren und somit die Therapiekosten berechnen zu können, wurde für das Dossier von einem bei Anti-VEGF-Therapien etablierten „Treat-and-Extend“-Schema ausgegangen (= Individualisierung mit den größtmöglichen Injektionsintervallen). Bei einer möglichen patientenindividuellen Erweiterung der Intervalle um jeweils 4 Wochen ergibt sich eine Untergrenze von 1 Injektion für die Folgejahre. Diese Untergrenze der Injektionszahlen für ein „Treat-and-Extend“-Schema bei einer Anti-VEGF-Therapie wurde bereits in einem früheren Verfahren durch den G-BA angegeben (14).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus diesen Gründen ist es somit nach Einschätzung von Novartis realistisch, für Brolicizumab von einer minimalen Behandlungshäufigkeit von 1 Injektion in den Folgejahren als Untergrenze bei individualisierten Behandlungsintervallen auszugehen.</p>	<p>Behandlungskontrolle vorgeschlagen. Danach kann der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte dann eine Behandlung alle 12 Wochen und bei Patienten mit Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 8 Wochen in Betracht gezogen werden.</p> <p><i>Zu Aflibercept:</i> Die Behandlung mit Aflibercept wird mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert; gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Nach Ablauf von 12 Monaten kann dieses Behandlungsintervall aufrechterhalten oder in einem „Treat & Extend“-Dosierungsschema in der Regel um 2 Wochen verlängert werden.</p> <p><i>Zu Ranibizumab:</i> Die Behandlung bei Erwachsenen 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 Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, wobei das Behandlungsintervall um bis zu einen Monat auf einmal verlängert werden kann.</p> <p>Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge. Eine Behandlung des zweiten Auges ist möglich.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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)
		Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Literaturverzeichnis

1. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, Wagner C, Siegel E, Holl RW, et al. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132492.
2. Michelson G, Forst T. Diabetic Macular Edema in Diabetological Practices. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020;237(11):1320-5.
3. Jansson RW, Hufthammer KO, Krohn J. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes patients in Western Norway. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(5):465-74.
4. Li J, Cao Y, Liu W, Wang Q, Qian Y, Lu P. Correlations among Diabetic Microvascular Complications: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):3137.
5. Park HC, Lee YK, Cho A, Han CH, Noh JW, Shin YJ, et al. Diabetic retinopathy is a prognostic factor for progression of chronic kidney disease in the patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220506.
6. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(12):2465-74.
7. Robert Koch Institut. Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. 2019.
8. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2016.
9. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17 Suppl 1(1_suppl):S3-8.
10. Icks A, Haastert B, Genz J, Giani G, Hoffmann F, Trapp R, et al. Incidence of renal replacement therapy (RRT) in the diabetic compared with the non-diabetic population in a German region, 2002-08. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):264-9.
11. Wierzba W, Sliwczynski A, Karnafel W, Gujski M, Slodki M, Lusawa A, et al. The association of diabetes with all-cause mortality in patients with end-stage renal disease compared to the general population in Poland - a comparative analysis. *Arch Med Sci*. 2022;18(2):314-9.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand 9. Dezember 2021. 2021.
13. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® Injektionslösung in einer Fertigspritze. Beovu® Injektionslösung. Stand: März 2022. 2022.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept. 2013.

Anhang 1

Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber Baseline“ ohne Patienten, die aufgrund einer BCVA von ≥ 84 ETDRS-Buchstaben als Responder gelten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BCVA – Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS- Buchstaben (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Brolucizumab	Aflibercept	OR [95% CI] p-Wert	RR [95% CI] p- Wert	RD [95% CI] p- Wert
Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben, (V2), Woche 52					
KESTREL, N"/N'/N	154 / 189 / 189	161 / 187 / 187			
Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (V2), n (%)	94 (49,7)	101 (54,0)	0,75 [0,49; 1,15] 0,192	0,92 [0,76; 1,12] 0,407	-0,04 [-0,14; 0,06] 0,406
KITE, N"/N'/N	147 / 179 / 179	151 / 181 / 181			
Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (V2), n (%)	103 (57,5)	99 (54,7)	1,32 [0,85; 2,05] 0,212	1,05 [0,88; 1,26] 0,587	0,03 [-0,07; 0,13] 0,586
Meta-Analyse, N"/N'/N	301 / 368 / 368	312 / 368 / 368			
Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (V2), n (%) $p_H=0,072$	197 (53,5)	200 (54,3)	1,00 [0,74; 1,35] 0,995	0,99 [0,86; 1,13] 0,829	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,829
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (V2), Woche 52					
KESTREL, N"/N'/N	154 / 189 / 189	161 / 187 / 187			
Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (V2), n (%)	47 (24,9)	49 (26,2)	0,75 [0,45; 1,26] 0,275	0,95 [0,67; 1,34] 0,767	-0,01 [-0,10; 0,07] 0,767
KITE, N"/N'/N	147 / 179 / 179	151 / 181 / 181			
Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (V2), n (%)	54 (30,2)	48 (26,5)	1,61 [0,97; 2,68] 0,065	1,14 [0,82; 1,58] 0,443	0,04 [-0,06; 0,13] 0,442
Meta-Analyse, N"/N'/N	301 / 368 / 368	312 / 368 / 368			
Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (V2), n (%) $p_H=0,032$ *	101 (27,4)	97 (26,4)	1,11 [0,78; 1,59] 0,561	1,04 [0,82; 1,32] 0,736	0,01 [-0,05; 0,08] 0,736
<p>*: $p < 0,05$, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N'': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio Imputationsmethode: Last Observation Carried Forward (LOCF). Analysemethode für KESTREL und KITE: OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: $\text{logit}(\text{Proportion}) = \text{Behandlung} + \text{Alterskategorie} + \text{Baseline Kategorie}$. RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert). Analysemethode für die Meta-Analyse: OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: $\text{logit}(\text{Proportion}) = \text{Behandlung} + \text{Alterskategorie} + \text{Baseline Kategorie} + \text{Studie} + \text{Behandlung} * \text{Studie}$. RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie). RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).</p>					

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline“ mit Patienten, die aufgrund einer BCVA von ≥ 84 ETDRS-Buchstaben als Responder gelten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BCVA - Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Brolucizumab	Aflibercept	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
KESTREL, N"/N'/N	154 / 189 / 189	161 / 187 / 187			
Verbesserung um ≥ 10 ETDRS- Buchstaben, n (%)	99 (52,4)	107 (57,2)	0,74 [0,48; 1,13] 0,165	0,92 [0,76; 1,10] 0,347	-0,05 [-0,15; 0,05] 0,345
KITE, N"/N'/N	147 / 179 / 179	151 / 181 / 181			
Verbesserung um ≥ 10 ETDRS- Buchstaben, n (%)	110 (61,5)	106 (58,6)	1,27 [0,82; 1,96] 0,291	1,05 [0,89; 1,24] 0,576	0,03 [-0,07; 0,13] 0,576
Meta-Analyse, N"/N'/N	301 / 368 / 368	312 / 368 / 368			
Verbesserung um ≥ 10 ETDRS- Buchstaben, n (%) $p_H = 0,085$	209 (56,8)	213 (57,9)	0,98 [0,72; 1,32] 0,885	0,98 [0,87; 1,11] 0,772	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,771
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
KESTREL, N"/N'/N	154 / 189 / 189	161 / 187 / 187			
Verbesserung um ≥ 15 ETDRS- Buchstaben, n (%)	70 (37,0)	74 (39,6)	0,81 [0,53; 1,25] 0,350	0,94 [0,72; 1,21] 0,613	-0,03 [-0,12; 0,07] 0,613
KITE, N"/N'/N	147 / 179 / 179	151 / 181 / 181			
Verbesserung um ≥ 15 ETDRS- Buchstaben, n (%)	83 (46,4)	68 (37,6)	1,50 [0,98; 2,32] 0,065	1,23 [0,97; 1,58] 0,092	0,09 [-0,01; 0,19] 0,089

BCVA - Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Brolucizumab	Aflibercept	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Meta-Analyse, N"/N'/N	301 / 368 / 368	312 / 368 / 368			
Verbesserung um ≥ 15 ETDRS- Buchstaben, n (%) p _H = 0,043 *	153 (41,6)	142 (38,6)	1,13 [0,84; 1,53] 0,418	1,08 [0,90; 1,29] 0,405	0,03 [-0,04; 0,10] 0,405
<p>*: p < 0,05, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N'': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio Imputationsmethode: Last Observation Carried Forward (LOCF). Analysemethode für KESTREL und KITE: OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: $\text{logit}(\text{Proportion}) = \text{Behandlung} + \text{Alterskategorie} + \text{Baseline Kategorie}$. RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert). Analysemethode für die Meta-Analyse: OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: $\text{logit}(\text{Proportion}) = \text{Behandlung} + \text{Alterskategorie} + \text{Baseline Kategorie} + \text{Studie} + \text{Behandlung} * \text{Studie}$. RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie). RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).</p>					

Anhang 2

Tabelle 3: Einschlusskriterien bei beiden Augen erfüllt: Begleitaugenschlechter als Studienauge

	KESTREL			KITE		
	Brolucizumab N=189 n (%)	Aflibercept N=187 n (%)	Gesamt N=376 n (%)	Brolucizumab N=179 n (%)	Aflibercept N=181 n (%)	Gesamt N=360 n (%)
Einschlusskriterien bei beiden Augen erfüllt	59 (31,2)	52 (27,8)	111 (29,5)	38 (21,2)	50 (27,6)	88 (24,4)
Einschlusskriterien bei beiden Augen erfüllt: Begleitaugenschlechter als Studienauge (% basiert auf der Anzahl der Patienten, bei denen beide Augen die Einschlusskriterien erfüllen)	22 (37,3)	22 (42,3)	44 (39,6)	20 (52,6)	25 (50,0)	45 (51,1)
Einschlusskriterien bei beiden Augen erfüllt: Begleitaugenschlechter als Studienauge (% basiert auf N)	22 (11,6)	22 (11,8)	44 (11,7)	20 (11,2)	25 (13,8)	45 (12,5)

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	11.08.2022
Stellungnahme zu	Brolucizumab/Beovu®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 01. August 2022 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Brolucizumab bei einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) veröffentlicht (1).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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>Da eine zeitliche Limitierung des Q8W-Schemas nicht in der Fachinformation beschrieben wird und die Option, das Behandlungsintervall nach einem Jahr entsprechend eines T&E-Schemas zu verlängern lediglich eine "Kann-Empfehlung" darstellt, ist die Umsetzung der Q8W-Dosierung von Aflibercept in den Studien KITE und KESTREL auch im 2. Studienjahr von der Fachinformation abgedeckt.</p> <p>Zudem konnte in der VIOLET-Studie eine hinreichende Vergleichbarkeit der Q8W-Dosierung zum T&E-Schema demonstriert werden. In der VIOLET-Studie wurden Patienten eingeschlossen, welche bereits mindestens ein Jahr mit dem Q8W-Behandlungsschema nach initial fünf IVT-Injektionen im monatlichen Abstand behandelt worden waren. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, Best corrected visual acuity) in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert) betrug $0,5 \pm 6,7$ Buchstaben im T&E-Arm im Vergleich zu $0,4 \pm 6,7$ Buchstaben im Q8W-Arm (Mittelwert \pm Standardabweichung), wobei eine statistische Nicht-Unterlegenheit ($p < 0,0001$; Nicht-Unterlegenheitsgrenze: vier Buchstaben) erreicht wurde. Die Veränderungen der BCVA in Woche 100 im Vergleich zum Ausgangswert waren konsistent mit den Ergebnissen der Woche 52: $- 0,1 \pm 9,1$ Buchstaben im T&E-Arm im Vergleich zu $0,1 \pm 7,2$ Buchstaben im Q8W-Arm. Der Anteil an Patienten mit jeglichem behandlungsbedingten</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>unerwünschten Ereignis (UE) lag bei 83,2 % im Q8W-Arm und bei 83,1 % im T&E-Arm und war somit vergleichbar zwischen den Behandlungsschemata. Schwerwiegende behandlungsbedingte UE traten bei 22,6 % der Patienten im Q8W- und bei 24,7 % der Patienten im T&E-Arm auf. Die mittlere Anzahl an IVT-Injektionen betrug 6,7 für den Q8W-Arm und 5,6 für den T&E-Arm nach 52 Wochen sowie 12,3 für den Q8W-Arm und 10,0 für den T&E-Arm nach 100 Wochen (3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Q8W-Behandlungsschema ist für die Behandlung des DMÖ zugelassen. Das T&E-Schema stellt laut Zulassung eine „Kann“-Option nach den ersten 12 Monaten der Behandlung basierend auf dem funktionellen/und oder morphologischen Bild dar. Es konnte bisher keine Über- oder Unterlegenheit eines der beiden zugelassenen Schemata gezeigt werden. Somit besteht eine Vergleichbarkeit sowohl in der Wirksamkeit als auch der Verträglichkeit.</p> <p>Aus diesen Gründen sieht Roche Aflibercept in der Q8W-Dosierung als geeignete Umsetzung der ZVT an, sodass die Ergebnisse für das 2. Studienjahr für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden sollten.</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A22-50 - Brolicizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0.
2. Bayer AG. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand Juli 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014339> [aufgerufen am: 25.07.2022].
3. Garweg JG, Štefanickova J, Hoyng C, Niesen T, Schmelter T, Leal S et al. Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year: VIOLET, a Prospective Randomized Trial. *Adv Ther*; 39(6):2701–16, 2022. doi: 10.1007/s12325-022-02119-z.

5.3 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	17.08.2022
Stellungnahme zu	Brolucizumab – Beovu® (2022-05-01-D-808)
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 01.08.2022 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 Brolucizumab (Beovu®) im folgenden neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Virusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (European Medicines Agency (EMA), 2022a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes erhalten (European Medicines Agency (EMA), 2022b). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Brolucizumab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine medizinisch-fachliche Beraterin einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI 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>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. 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 werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung Betroffener und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht jedoch nicht die Antworten, die die Betroffenen bzw. Patientenorganisationen auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <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>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brolocizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erstellten Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung getroffen.</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]. European Medicines Agency (EMA). (2022a). Beovu® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 16, 2022, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_de.pdf
- [2]. European Medicines Agency (EMA). (2022b). Jardiance® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 16, 2022, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf
- [3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2022). IQWiG-Berichte – Nr. 1393 Brolucizumab (Virusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved August 16, 2022, from <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/823/>

5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	15.08.2022
Stellungnahme zu	Brolucizumab/Beovu® - 2022-05-01-D-808
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 70 Gebäude K56 51366 Leverkusen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Bayer Vital GmbH (im Folgenden Bayer) nimmt zu der am 01. August 2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Brolucizumab (Beovu®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Als Zweckmäßige Vergleichstherapie wurde durch den G-BA Ranibizumab oder Aflibercept unter Berücksichtigung der Zulassung festgelegt. Bayer ist Zulassungsinhaber von Aflibercept (Eylea®) zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems. Vor diesem Hintergrund ist Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

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. 4, Z. 28ff	<p>Verzerrungspotential: Last Observation carried forward (LOCF) ist eine gängige Methode bei der Generierung von fehlenden Daten in RCTs.</p> <p>Im eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V zu Brolucizumab (Beovu®) weist das pharmazeutische Unternehmen (pU) aus, dass bei fehlenden Werten die LOCF Methode verwendet wurde:</p> <p>„Fehlende Werte bei den binären Endpunkten des VFQ-25, der BCVA, der IRF und SRF wurden durch die Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) Methode imputiert. Für Patienten, bei denen nach Studienbeginn keine Werte vorlagen, gingen die Baseline-Werte in die LOCF-Imputation ein und die Patienten wurden somit als Non-Responder gewertet.“ [1]</p> <p>Das IQWiG beurteilte die Imputation von Daten mittels LOCF wie folgt:</p> <p>„Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt BCVA und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 [NEI VFQ-25]) wird in beiden Studien jeweils wegen des hohen Anteils ersetzter Werte, die mittels</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Gesamtbewertung / Fazit</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien KESTREL und KITE (jeweils gegenüber Aflibercept) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 52 vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität lässt sich zu Woche 52 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe ableiten.</p> <p>In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich für die mittels NEI VFQ-25 erhobene, visusbezogene Lebensqualität kein</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

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>Last Observation carried forward (LOCF) ersetzt oder als Non-Responder gewertet wurden, als hoch bewertet.</p> <p>Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs, Abbruch wegen UEs, intraokulare Entzündung (UEs) sowie intraokulare Entzündung (SUEs) maximal Belege und für den Endpunkt BCVA und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.“ [2]</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bayer merkt an, dass LOCF einer von mehreren etablierten statistischen Ansätzen für die Analyse von Daten mit wiederholten Messungen ist, bei denen einige Folgebeobachtungen fehlen können. Bei einer Analyse mit LOCF wird ein fehlender Wert für einen Follow-up-Besuch durch den zuvor beobachteten Wert der betreffenden Person ersetzt (imputiert), d. h. die letzte Beobachtung wird vorgezogen. Die Kombination aus den beobachteten und den imputierten Daten wird dann so analysiert, als ob keine Daten fehlen würden [3].</p> <p>Die Imputation von Daten mittels LOCF ist eine von mehreren gängigen Methoden, um fehlende Daten in kontrollierten, randomisierten klinischen Studien zu ersetzen. Dies kann jedoch mit</p>	<p>statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Brolucizumab gegenüber Aflibercept insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ auf Basis der vorgelegten Studien zu Woche 52 für Brolucizumab weder Vor- noch Nachteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept. Ein Zusatznutzen für Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept ist damit für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

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)
	einer Verzerrung einhergehen, weswegen Endpunkte, in denen die Methode Anwendung findet, in ihrer Evidenzstärke nach Ansicht von Bayer nur als Hinweise für einen potenziellen Zusatznutzen vorgebracht werden sollten [3].	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Brolucizumab(Beovu)- 2022-05-01-D-808 Modul 4B [https://](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/823/) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/823/>. 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1393 Brolucizumab (Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A22-50 Version: 1.0, Stand: 28.07.2022. 2022
3. Lachin, F.M. Fallacies of last observation carried forward analyses. Clin Trials. 2016 Apr;13(2):161-8. doi: 10.1177/1740774515602688. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26400875; PMCID: PMC4785044.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) (Mitglied der AWMF) und des Berufsverbandes der Augenärzte (BVA)

Datum	04.08.2022
Stellungnahme zu	<i>Brolucizumab - 2022-07-28-A-22-50</i>
Stellungnahme von	<i>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Brolucizumab (Handelsname Beovu®, ATC-Code: S01LA05) stellt einen Wirkstoff dar, der bereits 2020 Gegenstand der frühen Nutzenbewertung für die Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration war. Es handelt sich bei Brolucizumab um das erste zugelassene Einzelketten-Antikörperfragment. Der Wirkstoff ist mit einem Molekulargewicht von 26.313 Dalton kompakter als die früher zugelassenen VEGF-Inhibitoren. In den Zulassungsstudien wurde eine aktive Wirkstoff-konzentration von 120 mg/ml, entsprechend 6 mg auf ein Injektionsvolumen von 50 µl verwendet [1].</p> <p>Die der Bewertung zugrunde liegenden Studien wiesen im Vergleich mit dem Wirkstoff Aflibercept ein <i>Non-Inferiority</i>-Design auf [1]. Der festgelegte Therapiebeginn unterschied sich für Brolucizumab anfangs dadurch, dass erstmals 6-Wochenintervalle für die ersten fünf Behandlungen gewählt wurden (KITE: NCT03481660, KESTREL: NCT03481634). Im späteren Studienverlauf war für Aflibercept entsprechend der Fachinformation ein festes Intervall vorgegeben – anders, als es die Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaften formulierten [2].</p> <p>Das fest definierte Schema zur Wiederbehandlung minimierte das Verzerrungspotential, lässt aber keine abschließende Bewertung zu, ob die beobachteten Injektionszahlen der Arme tatsächlich für die einzelnen Patienten mit diabetischem</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ist der Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber Aflibercept nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind die beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studien KESTREL und KITE sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 52.</p> <p>Bei den Studien KESTREL und KITE handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien zum Vergleich von Brolucizumab gegenüber Aflibercept. Eingeschlossen wurden in die beiden Studien Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 (HbA1c ≤ 10 % bei Screening) und Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ unter Beteiligung der Fovea. Im Detail wiesen in der Studie KITE 11 % / 4 % (Brolucizumab-/ Aflibercept-Arm) und in der Studie KESTREL entsprechend 6 % / 3 % der Patientinnen und Patienten einen Diabetes mellitus Typ 1 auf. Patientinnen und Patienten mit einer aktiven proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) wurden in beide Studien nicht eingeschlossen. Darüber hinaus wurden keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits eine Vorbehandlung mit VEGF-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Makulaödem (DMÖ) den bestmöglichen Visusanstieg sicherstellten oder aber die längst-möglichen Behandlungsintervalle nutzten und damit die Nebenwirkungen gering halten. Die Gebrauchsinformation für Patienten orientiert sich hier an den 12 Wochen der Zulassungsstudien [3].</p> <p>Grundsätzlich sollte die Thematik der Belastung der Betroffenen nicht allein aus dem Blickwinkel der mittleren Therapiekosten gesehen werden. Im Behandlungsalltag bedeutet eine niedrigere Anzahl von Behandlungen eine geringere Rate an möglichen Komplikationen wie die Anzahl infektiöser Endophthalmitiden (mit Gefahr der Erblindung) auf die Gesamtkohorte der GKV-Population.</p> <p>In dieser Behandlungsindikation ist es aber auch besonders wichtig, dass angesichts der hohen Komorbidität und der Notwendigkeit vieler Arzttermine pro Jahr weniger Termine eine bessere Adhärenz ermöglichen. Wenn notwendige Behandlungstermine im Verlauf nicht wahrgenommen werden, resultiert eine Unterbehandlung und die theoretisch möglichen Ziele der Sehverbesserung bzw. des Visuserhalts werden nicht erreicht [4,5]. Es stellt sich allerdings die Frage, wie sich viele Arzttermine und Behandlungen unter starren Therapieschemata nach dem Upload auf Dauer auswirken.</p> <p>In Bezug auf die unterschiedlichen Strategien und Anwendungsschemata der Vergleichspräparate dürfte eine verlässliche Bewertung somit nur mit längerer Nachbeobachtungszeit bzw. der Beobachtung außerhalb kontrollierter Studien möglich sein.</p>	<p>Inhibitoren erhalten hatten. Es wurde jeweils ein Auge als Studienaugh ausgewählt. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) des Studienaughes unter Verwendung von Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehtafeln musste zwischen 78 und 23 ETDRS-Buchstaben bei einem Abstand von 4 Metern liegen. Sofern beide Augen geeignet waren, wurde – sofern medizinische oder lokale ethische Gründe dem nicht entgegenstanden – das Auge mit dem schlechteren Visus als Studienaugh ausgewählt.</p> <p>In die Studie KITE wurden insgesamt 366 Patientinnen und Patienten randomisiert einer 96-wöchigen Behandlung mit Brolucizumab 6 mg (N = 179) oder mit Aflibercept (N = 181) zugeteilt. In die Studie KESTREL wurden insgesamt 566 Patientinnen und Patienten randomisiert 3 Behandlungsarmen zugewiesen. Die Patienten erhielten entweder Brolucizumab 6 mg (N = 189) (Arm A) oder Brolucizumab 3 mg (N = 190) (Arm B) oder Aflibercept (N = 181) für je 96 Wochen. Der Brolucizumab-Arm mit einer Dosierung von 3 mg ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da die Dosierung nicht entsprechend der Fachinformation erfolgte. Primärer Endpunkt beider Studien war die Veränderung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline (Interimsanalyse). Weitere patientenrelevante Endpunkte waren die Gesamtmortalität, funktionelle Endpunkte zur Sehschärfe, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.</p> <p>Das Design beider Studien umfasste eine je bis zu 2-wöchige Screening-Phase vor Randomisierung, der sich eine 96-wöchige verblindete</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Der Hinweis auf eine erhöhte Rate von nicht-infektiösen intraokularen Entzündungen hatte sich erst nach den Zulassungsstudien (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) ergeben: Nach der früheren Markteinführung in den USA im Herbst 2019 wurden intraokulare Entzündungen, retinale Vaskulitiden und Gefäßokklusionen berichtet [6].</p> <p>Ein unabhängiger Post-hoc Safety-Review korrigierte seinerzeit die Zahlen von retinaler Vaskulitis und retinalem Gefäßverschluss nach Brolucizumab in den Zulassungsstudien nach oben. Ohne spezifische Diagnostik besteht die Gefahr dass intraokulare Entzündungen unterschätzt werden, wenn sie allein über präspezifizierte preferred terms erhoben werden.</p> <p>Im November 2021 wurde in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Rahmen eines Rote-Hand-Briefs über das erhöhte Risiko intraokularer Entzündungen informiert, die insbesondere häufiger zu Beginn der Behandlung beobachtet wurden [7]. Für Patienten mit neovaskulärer Makuladegeneration wird demnach dazu geraten, dass Brolucizumab „während der Erhaltungsphase (nach den ersten 3 Dosen)“, also bereits nach den ersten 12 Wochen des Behandlungsstarts, „nicht in kürzeren Abständen als 8 Wochen verabreicht werden“ soll. Für das diabetische Makulaödem sieht die Fachinformation dagegen Abstände von nur 6 Wochen über einen Behandlungszeitraum von 30 Wochen zu Beginn der Therapie vor.</p>	<p>Behandlungsphase anschloss, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase von 4 Wochen.</p> <p>Im 6 mg-Interventionsarm der Studie KESTREL erhielten die Patientinnen und Patienten Brolucizumab über den gesamten Studienverlauf entsprechend der Fachinformation. Zunächst erfolgte fünfmal eine Injektion alle 6 Wochen, gefolgt ab Woche 32 bzw. 36 von einer Erhaltungsphase mit einer weiteren Verabreichung alle 8 bzw. 12 Wochen. Das Intervall von 12 Wochen wurde ab Woche 36 gewählt, falls die Prüffärztin bzw. der Prüffarzt in Woche 32 (basierend auf Sehschärfe und retinalen, anatomischen Parametern) keine Krankheitsaktivität festgestellt hat; andernfalls erfolgten ab Woche 32 Injektionen alle 8 Wochen. Bei Krankheitsaktivität in Woche 36, 48, 60, 72 oder 84 wurde das Behandlungsintervall auf 8 Wochen reduziert. Im Aflibercept-Arm wurde zunächst fünfmal alle 4 Wochen eine Injektion verabreicht, während in der sich anschließenden Erhaltungsphase auf eine intravitreale Gabe alle 8 Wochen umgestellt wurde.</p> <p>In der Studie KITE erfolgte analog zur KESTREL-Studie zunächst fünfmal eine Injektion alle 6 Wochen, gefolgt ab Woche 32 bzw. 36 von einer Erhaltungsphase mit einer weiteren Verabreichung alle 8 bzw. 12 Wochen (s. Beschreibung oben zur Studie KESTREL). Darüber hinaus war in der KITE-Studie im Brolucizumab-Arm zu Woche 72 eine optionale einmalige Verlängerung des Behandlungsintervalls um 4 Wochen möglich. Im Aflibercept-Arm erfolgte die intravitreale Verabreichung analog zur Studie KESTREL nach einem festen Dosierungsschema.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die genauen Zusammenhänge zwischen Wirkstoff-induzierten Antikörpern und nicht-infektiösen intraokularen Entzündungen bzw. Gefäßverschlüssen wurden noch nicht publiziert. In der Fachinformation wird berichtet, dass nach der Behandlung „über 52 Wochen [...] bei 12 bis 18 % der Patienten behandlungsbedingte, gegen Brolicizumab gerichtete Antikörper festgestellt“ wurden [8].</p> <p>Eine unabhängige Untersuchung lässt Zweifel daran zu, dass es a) sich allein um ein Problem neu induzierter Antikörper unter der Behandlung handeln würde und b) die Rate indizierter Antikörper von der Behandlungsindikation abhängen könnte [9]. Die Fachgesellschaften fordern den pharmazeutischen Unternehmer dazu auf, schnellstmöglich die genauen Zahlen aller Studien (incl KINGFISHER, NCT03917472) zu Wirkstoff-induzierter Antikörpern zu veröffentlichen. Nach neutraler Einschätzung dürften die Übersichten und Zahlen auf brolicizumab.info nicht mehr aktuell / vollständig sein.</p> <p>Die höhere Rate von Entzündungsereignissen dürfte auch mit größeren Folgekosten aufgrund zusätzlicher Kontrolluntersuchungen, Operationen und anti-entzündlicher Medikamente verbunden sein [10,11]. Es wäre sinnvoll, hier Kostenschätzungen aufgrund der Vorerfahrungen mit der früheren Zulassungsindikation einfließen zu lassen.</p>	<p>Gemäß Fachinformation von Aflibercept kann das Behandlungsintervall nach dem ersten Jahr basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund entsprechend einem „<i>Treat and Extend</i>“-Dosierungsschema verlängert oder bei Verschlechterung entsprechend verkürzt werden. Auch wird auf Basis der Ausführungen der Kliniker davon ausgegangen, dass in der Versorgungspraxis ein patientenindividuelles Injektionsintervall in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere auch angestrebt wird.</p> <p>Eine Flexibilisierung des Behandlungsregimes war in beiden Studien ab Woche 52 für Aflibercept nicht vorgesehen, während diese in den Brolicizumab-Armen gegeben war.</p> <p>Da in beiden Studien die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation für Aflibercept möglich ist, ab Woche 52 nicht vorgesehen war, werden aufgrund der resultierenden Ungleichheit zwischen den Behandlungsarmen in Übereinstimmung mit den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung über die vergleichenden Analysen zu Woche 52 hinaus keine Auswertungen zu späteren Zeitpunkten berücksichtigt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden jeweils die zulassungskonform behandelten Patientenpopulationen der Studien berücksichtigt. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien werden für die vorliegende Nutzenbewertung darüber hinaus auch die Metaanalyse beider Studien zu Woche 52 berücksichtigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Die angegebene Abbruchrate (IQWiG Bericht Nr. 930, Abschnitt 3.2.6 Versorgungsanteile) spiegelt nicht die Daten der Versorgungsforschung wieder. Es macht keinen Sinn, die Abbruchrate von <10% aus einer prospektiven klinischen Studie für die Kalkulationen zugrunde zu legen. Abrechnungsdaten der Kassen und Registerstudien dürften belegen, dass die Therapie bisher bereits in den ersten Jahren zu einem nicht geringen zweistelligen Prozentsatz abgebrochen oder zumindest ausgesetzt wurde.</p> <p>4. Bezüglich des Kommentars des IQWiG-Berichts zur Diagnostik („Aktuell ist gemäß der Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft e. V. und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V. zur Therapie des DMÖ mit Stand August 2019 u. a. zusätzlich eine OCT als Diagnoseinstrument unverzichtbar [18]. Es ist daher nicht auszuschließen, dass möglicherweise nicht alle Patientinnen und Patienten mit einer diabetischen Makulopathie erkannt wurden, da mit einem OCT eine höhere Sensitivität als mit Fundusfotografien vorliegt.“) muss klargestellt werden, dass vorerst eine Fundusfotographie keine Kassenleistung ist und die OCT vor allem für die Beurteilung des Therapieerfolgs empfohlen wird.</p>	<p>[...]</p> <p>Gesamtbewertung / Fazit</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolicizumab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien KESTREL und KITE (jeweils gegenüber Aflibercept) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 52 vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität lässt sich zu Woche 52 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolicizumab und Aflibercept in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe ableiten.</p> <p>In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich für die mittels NEI VFQ-25 erhobene, visusbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolicizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Brolicizumab gegenüber Aflibercept insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ auf Basis der vorgelegten</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studien zu Woche 52 für Brolocizumab weder Vor- noch Nachteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept. Ein Zusatznutzen für Brolocizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept ist damit für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Retinologische Gesellschaft

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:	

Literaturverzeichnis

1. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, Wolf S, Gupta V, Ngah NF, Liew G, Tuli R, Tadayoni R, Dhoot D, Wang L, Bouillaud E, Wang Y, Kovacic L, Guerard N, Garweg JG. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2022 Jun;238:157-172. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.004. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35038415.
2. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft e. V. (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Therapie des diabetischen Makulaödems : Stand August 2019 [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on treatment of diabetic macular edema : Situation August 2019]. *Ophthalmologe*. 2020 Mar;117(3):218-247. German. doi: 10.1007/s00347-019-01015-2. PMID: 31932952.
3. Gebrauchsinformation: Information für Patienten Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4, Irland, Stand 3/2022.
4. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol*. 2017 Dec 20;12:13-20. doi: 10.2147/OPTH.S151611. PMID: 29339917; PMCID: PMC5745150.
5. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, Kreutzer T, Schiefelbein J, Rottmann M, Priglinger S, Kortuem KU. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina*. 2018 Dec;38(12):2293-2300. doi: 10.1097/IAE.0000000000001892. PMID: 29068914.
6. Bauml CR, Spaide RF, Vajzovic L, Freund KB, Walter SD, John V, Rich R, Chaudhry N, Lakhanpal RR, Oellers PR, Leveque TK, Rutledge BK, Chittum M, Bacci T, Enriquez AB, Sund NJ, Subong ENP, Albin TA. Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab. *Ophthalmology*. 2020 Oct;127(10):1345-1359. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.017. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32344075.
7. Rote-Hand-Brief: Beovu (Brolucizumab) Aktualisierte Empfehlungen zur Verringerung des bekannten Risikos einer intraokularen Entzündung einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss. 05.11.2021
8. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung. Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4, Irland, Stand 3/2022.
9. Busch M, Pfeil JM, Dähmcke M, Brauckmann T, Großjohann R, Chisci V, Hunfeld E, Eilts S, Omran W, Morawiec-Kisiel E, Schulz D, Paul S, Tayar A, Bründer MC, Grundel B, Küstner M, Stahl A. Anti-drug antibodies to brolucizumab and ranibizumab in serum and vitreous of patients with ocular disease. *Acta Ophthalmol*. 2022 Feb 28. doi: 10.1111/aos.15124. Epub ahead of print. PMID: 35225432.
10. Holz FG, Heinz C, Wolf A, Hoerauf H, Pleyer U. Intraokulare Entzündungen bei Brolucizumab-Anwendung : Patientenmanagement – Diagnose – Therapie [Intraocular inflammation with brolucizumab use : Patient management-diagnosis-therapy]. *Ophthalmologe*. 2021 Mar;118(3):248-256. German. doi: 10.1007/s00347-

021-01321-8. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33555415; PMCID: PMC7935813.

11. Bauman CR, Bodaghi B, Singer M, Tanzer DJ, Seres A, Joshi MR, Feltgen N, Gale R. Expert Opinion on Management of Intraocular Inflammation, Retinal Vasculitis, and Vascular Occlusion after Brolucizumab Treatment. *Ophthalmol Retina*. 2021 Jun;5(6):519-527. doi: 10.1016/j.oret.2020.09.020. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33007521.

5.6 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.08.2022
Stellungnahme zu	Brolucizumab (Beovu)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

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 01. August 2022 eine Nutzenbewertung zu Brolucizumab (Beovu) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Brolucizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Ranibizumab oder Aflibercept fest. Die Nutzenbewertung des IQWiG basiert auf zwei randomisierten Studien mit einem Vergleich zu Aflibercept. Insgesamt sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da es weder positive noch negative Effekte identifiziert. Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen Beleg für geringen Zusatznutzen</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</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind 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>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Brolucizumab (D-808)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 5. September 2022

von 15:30 Uhr bis 16:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Eichinger

Frau Finkes

Frau Dr. Maslanka Figueroa

Herr Dr. Wasmuth

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

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Pfeiffer

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

Frau Dr. Ustyugova

Frau Dr. Waldeck

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Caruso

Herr Prosche

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA):**

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses am Montag, dem Anhörungstag. Wir beschäftigen uns jetzt mit einem neuen Anwendungsgebiet von Brolucizumab: Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH Stellung genommen hat. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Bayer Vital GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Roche Pharma AG Stellung genommen, außerdem als Fachgesellschaften die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Novartis Pharma, also den pU, sind Herr Dr. Wasmuth, Frau Finkes und Frau Dr. Figueroa zugeschaltet. Ich weiß nicht, wie es ausgesprochen wird; vielleicht helfen Sie uns.

(Frau Dr. Maslanka Figueroa: Der erste Nachname Maslanka ist einfacher!)

– Dann nehmen wir den; das erleichtert mir das weitere Vorgehen. – Ebenfalls für Novartis ist Frau Dr. Eichinger zugeschaltet.

Außerdem sind Herr Ziemssen und Herr Professor Pauleikhoff von der DOG zugeschaltet, Frau Dr. Berning und Frau Dr. Pfeiffer von Roche, ebenso Frau Waldeck von Boehringer. Frau Ustyugova von Boehringer scheint zu fehlen. Weiter sind Herr Prosche und Frau Caruso von Bayer zugeschaltet, und Herr Rasch vom vfa ist auch immer noch treu dabei. – Dann frage ich: Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf den Wirkstoff im neuen Anwendungsgebiet und die Dossierbewertung einzugehen. Anschließend werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Machen Sie das, Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ja, genau, das übernehme ich heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf mich zunächst einmal für die Einladung zur heutigen Anhörung zu Brolucizumab bedanken und zu Beginn zunächst mein Team vorstellen. Wir sind heute zu viert hier. Auf der einen Seite haben wir Frau Dr. Eichinger für die Statistik, Frau Dr. Maslanka für die Medizin und Frau Finkes für Dossier und Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Timo Wasmuth, ich glaube, den meisten bekannt. Ich bin bei Novartis verantwortlich für AMNOG-Dossiers.

Sie haben es bereits gesagt, Herr Professor Hecken: Heute geht es um Brolucizumab, und zwar bei erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems. Das sind Patienten, die schweren Diabetes haben, und in der Folge können eben Erkrankungen an den Nieren, an den Nerven, aber auch an den Augen auftreten. Die Erkrankung kann zu sehr starken Sehbeeinträchtigungen und sogar zur Erblindung führen. Für die Patienten bedeutet das Makulaödem deshalb eine außerordentlich hohe Belastung.

In meinem Eingangsstatement möchte ich drei Punkte ansprechen. Zum Ersten. Wir wollten höchste Ansprüche an die Evidenz erfüllen. Das heißt, wir haben zwei Schwesterstudien durchgeführt, die Studien KITE und KESTREL. Sie waren die Basis für eine Metaanalyse. Im zweiten Punkt möchte ich darauf eingehen, wie die Ergebnisse dieser Metaanalyse zu Sehschärfe und Lebensqualität waren. Im dritten Punkt möchte ich darstellen, dass sich eben auf Basis dieser Evidenz auch der Zusatznutzen für Brolucizumab zeigt, und zwar bei den Nebenwirkungen im Bereich der Nieren und der Harnwegserkrankungen. Gerade die

Auswirkungen auf die Nieren sind bei Patienten mit schwerem Diabetes doch besonders bedeutsam.

Zunächst zum ersten Punkt, zur Evidenzgrundlage. Der G-BA hat eine zVT bestimmt, und wir haben zu dieser zVT zwei Schwesterstudien durchgeführt, beide als RCT. Diese Konzeption ermöglichte es, eine Metaanalyse zu machen. Das heißt, wir erreichen hier den höchsten Evidenzgrad und haben eine sehr sichere Datengrundlage.

Zum zweiten Punkt, den Ergebnissen zur Sehschärfe und zur Lebensqualität. Zunächst zur Sehschärfe. Die Verbesserung der Sehschärfe war in beiden Studienarmen vergleichbar. Gemessen wurde die Sehschärfe immer anhand der bestkorrigierten Sehschärfe. Außerdem zeigt die Metaanalyse auch hinsichtlich der Lebensqualität in beiden Armen eine vergleichbare Verbesserung. Gemessen wurde die Lebensqualität anhand des Fragebogens VFQ 25.

Mein dritter und letzter Punkt betrifft nun den Zusatznutzen bei den Nebenwirkungen. Wir sehen bei Brolucizumab in der Metaanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil bei Nebenwirkungen. Dieser Vorteil zeigt sich genau bei den Auswirkungen auf Organe, die bei den Diabetern ganz besonders in Mitleidenschaft gezogen sind, nämlich bei der System Organ Class Nieren- und Harnwege. Gerade für die Patienten mit schwerem Diabetes ist dies auch hochgradig bedeutsam. Dieser signifikante Vorteil von Brolucizumab ist eben auch gut medizinisch begründbar.

Im Kern geht es darum, dass Brolucizumab kompakt geformt ist. Welche Konsequenzen hat das nun? Zum einen wirkt es gezielt im Auge und damit dort, wo es wirken soll; zum anderen ist damit auch eine schnellere systemische Clearance verbunden. Das heißt, der Wirkstoff wird schneller aus dem Körper entfernt und führt damit potenziell zu wenig systemischen Nebenwirkungen. Die kompakte Molekülgröße hat aber noch einen zweiten Vorteil. Dadurch sind hohe Konzentrationen von Brolucizumab gezielt im Auge erreichbar. Brolucizumab führt also zu einer hohen Durchdringung der Retina, die Flüssigkeit wird besser reduziert, und dies erlaubt die Injektionsintervalle zu verlängern. Es ist also möglich, dass der Patient weniger Injektionen bekommt.

Lassen Sie mich zusammenfassen. Durch die Studien KITE und KESTREL und deren Metaanalyse konnten wir einen sehr hohen Evidenzgrad für die Nutzenbewertung liefern. Es hat sich gezeigt, dass Brolucizumab die Sehschärfe und die Lebensqualität in vergleichbarem Ausmaß wie die zVT verbessert. Den Zusatznutzen leiten wir aufgrund einer geringeren Rate an Nebenwirkungen bei den Nieren- und Harnwegserkrankungen unter Brolucizumab ab. – Vielen Dank zunächst für die Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Einführung. Sie haben das Stichwort „Nebenwirkungen“ genannt. Sie rekurren insbesondere auf die Nieren- und Harnwegserkrankungen.

Meine Frage geht jetzt an die beiden klinischen Experten, Herrn Professor Ziemssen und Herrn Professor Pauleikhoff. Wir kennen ja den Rote-Hand-Brief vom November 2021, in dem auf erhöhte Raten nichtinfektiöser intraokularer Entzündungen und anderes hingewiesen worden ist. Deshalb meine Frage: Handelt es sich bei diesen nichtinfektiösen intraokularen Entzündungen aus Ihrer Sicht um gut behandelbare, reversible Nebenwirkungen, oder sind sie für die Betroffenen mit bleibenden Einschränkungen verbunden? Für mich ist in diesem Zusammenhang auch bedeutsam, dass die EMA in der jetzigen Zulassung keine besonderen Vorkehrungen gefordert hat, um diesen zu begegnen.

Außerdem würde mich interessieren, anknüpfend an das, was Herr Wasmuth eben gesagt hat, ob sich das Nebenwirkungsprofil von Brolucizumab über die genannten intraokularen Entzündungen hinaus von Aflibercept oder Ranibizumab unterscheidet. Herr Wasmuth hat darauf hingewiesen, dass aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmens hier Vorteile, bezogen auf Nebenwirkungen im Bereich von Nieren- und Harnwegserkrankungen, festzustellen seien. Mich würde interessieren, ob Sie das bestätigen können und wie Sie den

Stellenwert von Brolicizumab gegenüber Aflibercept und Ranibizumab insgesamt einschätzen.

Also noch mal: Sind diese intraokularen Dinge irgendwie zu händeln, oder muss man da extrem vorsichtig sein, und wo gibt es ansonsten signifikante Unterschiede? – Wer möchte beginnen? – Herr Ziemssen, Sie; dann fangen wir mit Ihnen an.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Also, die Entzündungsthematik ist schon so, dass, wenn wir vorsichtig auf die Studiendaten schauen, das Bild sehr dem ähnelt, was wir auch schon aus den Diskussionen hinsichtlich der Makuladegeneration kennen.

Man kann grundsätzlich sagen, dass wir zwar schon aufgrund der Sensitivität und auch der frühen Maßnahmen da weniger schlimme, bleibende irreversible Schädigungen im klinischen Alltag sehen, dass aber trotz dieser kleinen Raten durchaus im Einzelfall eine okklusive Vaskulitis oder eine foudroyante Entzündung auch mit einer bleibenden irreversiblen Sehbeeinträchtigung einhergehen kann. Deshalb würden wir das jetzt nicht grundsätzlich als weniger ernstzunehmende Nebenwirkung sehen, sondern das ist durchaus etwas, was auch mit den Patienten besprochen werden muss und was auch im Moment jedenfalls bei der Indikation diabetisches Makulaödem nicht grundsätzlich anders zu sein scheint als bei der vorhergehenden Indikation.

Insofern ist es schon so, dass man aufgrund des Deltas der nichtinfektiösen Entzündung, das wir in den Studien sehen, vorsichtig sein muss. Ich möchte da nur noch einmal daran erinnern, dass man diese Problematik überhaupt erst nach den Zulassungsstudien seinerzeit identifiziert hatte. Das war also etwas, was erst in der klinischen Anwendung so richtig deutlich wurde, und erst bei der Rückschau auf die Studiendaten wurde es dann bestätigt und wurde deutlich, dass das Signal schon da war. Nichtsdestotrotz ist es sicherlich so, dass auch Vorteile mit der Substanz verbunden sind, wenn man gerade initial mit relativ langen Behandlungsintervallen arbeiten kann.

Hinsichtlich Ihrer weiteren Frage in Richtung Nutzen oder geringeres Nebenwirkungsspektrum nur im Nieren- und Harnwegsbereich wäre ich recht vorsichtig; denn wir wissen zum Teil, dass diese Einordnungen nach der MedDRA-Klassifikation über verschiedene Erkrankungsbilder recht bunt gemischt sind. Meines Wissens gibt es zumindest jetzt, abgesehen von dieser theoretischen Rationale – wir haben mit dem Single-Chain-Molekül eine niedrige Bioverfügbarkeit und eine rasche Clearance –, ansonsten keine robuste Validierung, dass man zum Beispiel Signale hat, dass die eGFR oder belastbare Nierenparameter sich in dieser Studiengruppe unterschieden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Pauleikhoff.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Vielleicht darf ich kurz das ergänzen, was Herr Ziemssen schon sagte. Ich glaube auch, dass die Ärzte dadurch, dass man weiß, dass bei Brolicizumab so etwas auftreten kann, hinsichtlich der intraokularen Nebenwirkungen vorsichtiger werden, sprich: auch häufiger nachgucken, was sie vielleicht früher weniger getan haben, um etwas früher zu erkennen und dann frühzeitig mit Steroiden und Ähnlichem dem entgegenzuwirken und vielleicht auch das Medikament absetzen.

Ich glaube, diese Rate von 1 Prozent derjenigen, die in diese Richtung reagieren, scheint in allen Studien immer wieder aufzutauchen und hängt, wie gesagt, mehr von dem Molekül und der Immunogenität ab und weniger mit der Kleinheit des Moleküls zusammen: Weil es so klein ist, verursacht es bei einigen mehr solche Immunreaktionen. Wer das bekommt oder nicht, das lässt sich vorher nicht ganz klar herauszubekommen.

Hinsichtlich des Systemischen kann ich mich auch nur Herrn Ziemssen anschließen. Nehmen wir es einmal andersherum: Es sind ja schon Riesenanalysen mit Aflibercept und Ranibizumab gelaufen, was letztlich als Nebenwirkungsprofil da ist. Die etwas höheren systemischen Level, die durch die geringere oder langsamere Clearance aus dem Blut nachher auftaucht, hat eigentlich nicht zu Signalen geführt, dass das irgendwie gegenüber Kontrollgruppen höher

war. Ich weiß wirklich nicht, ob das so vergleichbar ist, was da quasi gemessen worden ist: dass zwischen Nieren- und Harnwegserkrankung jetzt Unterschiede auftauchen, die letztlich mit der besseren Clearance in Verbindung zu bringen sind, oder umgekehrt zu sagen, eine langsamere Clearance bewirkt hier höhere Raten. Also, Signale gegenüber Kontrollen mit höheren Signalen sind mir wenigstens nicht bekannt, sind aber in den bisherigen Sicherheitsanalysen – natürlich bei den Zulassungsstudien, aber natürlich auch hinterher bei Beobachtungsstudien – viel untersucht worden, aber nie aufgetaucht. Deshalb kann ich das nicht so genau einordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Novartis gemeldet. Ich weiß nicht, wer es ist. – Frau Maslanka, bitte.

Frau Dr. Maslanka (Novartis): Ja, wir verstehen die Bedenken bezüglich der intraokularen Entzündungen. Das Thema Sicherheit ist auch für Novartis ein wirklich wichtiges Thema; da schauen wir sehr genau hin und sind auch immer transparent mit den Daten umgegangen.

Die Daten für die altersbedingte Makuladegeneration sind bekannt. Heute reden wir ja über den Zusatznutzen von Brolucizumab beim diabetischen Makulaödem, und hier zeigt die Metaanalyse der KITE- und der KESTREL-Studie keine sicherheitsrelevanten Nachteile bei Brolucizumab. Wir haben mit Brolucizumab hier ein neues, kompaktes Molekül, was auf der einen Seite, wie Herr Professor Ziemssen schon gesagt hat, weniger Injektionen ermöglicht und auf der anderen Seite in der Metaanalyse der zwei großen Studien KITE und KESTREL auch einen Zusatznutzen bei den unerwünschten Ereignissen in den Nieren- und Harnwegen gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich zunächst einmal Frau Kunz vom GKV-SV gemeldet.

Frau Kunz: Ich habe auch noch eine Frage zu den intraokularen Nebenwirkungen. Es gibt ja die Studie KINGFISHER, die auch in den Stellungnahmen erwähnt wurde. Sie bezieht sich auch auf das Anwendungsgebiet, das jetzt hier beraten wird. Unsere Fragen sind: Gibt es dazu schon Daten? Ist die Studie schon abgeschlossen? War da schon der finale Datenschnitt, und wenn Ja, wann war er? Gibt es aus dieser Studie Ergebnisse zu den intraokularen Nebenwirkungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maslanka.

Frau Dr. Maslanka (Novartis): Ja, genau, es gibt die Studie KINGFISHER. Zur Einordnung: Diese Studie lief auch mit Brolucizumab bei Patienten mit diabetischem Makulaödem. Sie hatte ein fixes Vier-Wochen-Intervall von Brolucizumab. Die Studie ist auch schon abgeschlossen, und hier wurden keine Nachteile bei den unerwünschten Ereignissen berichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, okay?

(Frau Kunz: Ja, vielen Dank!)

– Danke. – Frau Preukschat, IQWiG.

Frau Dr. Preukschat: Ich habe zuerst noch eine Frage an die Kliniker. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme auch beschrieben, dass die in den Studien beobachtete Abbruchrate nicht dem entspricht, was Sie in der Versorgung sehen. Ich hatte das so verstanden, dass diese Rate in der Versorgung deutlich höher liegt. Vielleicht könnten Sie das gleich noch einmal genauer ausführen und vielleicht auch noch etwas zu Folgendem sagen: Ich vermute, dass es eben auch an diesen intraokularen Entzündungen liegt, dass die Therapie abgebrochen wird. Falls es an etwas anderem liegt, würde mich das natürlich auch noch sehr interessieren.

Als Nächstes würde ich gerne noch etwas zu dem vermeintlichen Vorteil in der SOC Nierenerkrankungen sagen. Wir sehen diesen Vorteil nicht und haben ihn auch aus verschiedenen Gründen in der Dossierbewertung nicht beschrieben. Zum einen ist das Ausmaß nicht mehr als geringfügig, was bei uns bei nicht schwerwiegenden UE ein wichtiger Punkt ist. Zum anderen fragen wir uns wirklich, wie aussagekräftig dieser Vorteil ist. Wir haben

uns also die Ereignisse noch einmal genau angeguckt, die unter Aflibercept in der Studie vermehrt auftreten. Wir sehen dort mehr diabetische Nephropathien. Da müsste man unseres Erachtens ganz genau auf die Begleitmedikation in den Studien gucken. Dieser Vorteil in der SOC ist ja vornehmlich durch die Studie KITE getrieben; da sehen wir durchaus Unterschiede in den verabreichten Begleitmedikationen, die bei uns einfach die Fragen aufwerfen, inwieweit es hier denkbar ist, dass tatsächlich durch Brolicizumab Vorteile in der diabetischen Nephropathie bestehen. Daran haben wir große Zweifel.

Das andere PT, was unter Aflibercept in der Studie KITE häufig auftritt, ist die Proteinurie. Dazu merke ich noch einmal an: Das sind in der Regel einfach Laborwerterhöhungen, die wir aus den eben genannten Gründen ergänzend auch gar nicht als patientenrelevant erachten würden.

Vielleicht könnte zum einen der Hersteller noch einmal bestätigen, dass es diese beiden PT sind – das haben wir den Studienberichten entnommen –, Proteinurie und diabetische Nephropathien, die maßgeblich anscheinend zu diesem beobachteten Vorteil in der SOC Niere beitragen. An die Kliniker hatte ich vorab die Frage zu den Abbrüchen. Vielleicht könnte hier auch noch eine weitere ergänzende Einschätzung erfolgen, inwieweit es irgendwie plausibel klingt, dass Brolicizumab weniger Nephropathien und weniger Proteinurien erzeugt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann beginnen wir mit den Klinikern.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Vielleicht kann ich zu diesem Thema starten mit den 10 Prozent.

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

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Das Problem ist natürlich, dass man nie ganz saubere Daten hat, weil selbst die nichtinterventionellen Studien einen gewissen Dokumentationsverlust haben und auch Abrechnungsdaten gerade in dieser Aufteilung mit Selektivverträgen nie alle hundertprozentig erfasst.

Aber wir sehen doch recht deutlich, dass wir einen relativ hohen Anteil an frühem Ausscheiden aus der Therapie im ersten Jahr sehen, der oft zwischen 20 und 35 Prozent schwankt. Das ist nicht allein dem Wirkstoff Brolicizumab oder den Entzündungen geschuldet, sondern es wird davon ausgegangen, dass das schon auch eine Summe ist. Man muss ja sagen: Das sind multimorbide Patienten, die auch immer wieder gespritzt werden müssen, wo durchaus mit vielen Arztterminen auch die Adhärenz gefordert ist. Da spielt wahrscheinlich eine große Rolle, dass wir es in der klinischen Versorgung oft nicht schaffen, die eigentlich notwendige oder sinnvolle Zahl von Behandlungen zu verabreichen, was natürlich schade ist, weil es das volle Potenzial nicht ausschöpft und dann gerade dieses langsame Erreichen einer Sehverbesserung verhindert.

Das war aber jetzt ein Unterpunkt, den wir nicht allein deshalb angesprochen haben, um die Thematik mit den Entzündungen isoliert zu sehen. Vielmehr muss man fairerweise sagen: Das zeigt schon auch, dass natürlich prinzipiell der Wunsch nach längeren Behandlungsintervallen nicht nur für die Vermeidung von Infektionen, sondern auch im Interesse der Patienten zu begrüßen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Pauleikhoff, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Ich denke ähnlich in Bezug auf das, was Herr Ziemssen gerade sagte: Grundsätzlich hat die Abbruchrate bei Diabetikern vielleicht nichts mit dem Medikament selbst zu tun, sondern ist in hohem Maße der Situation eines Diabetikers geschuldet, bei dem wir wissen: Einfach aufgrund von Komorbiditäten, aber auch, weil das Sehen nicht plötzlich, sondern langsam schlechter wird und auch eine Verbesserung nur langsam eintritt, lässt die Motivation über die Strecke nach, sodass es von daher Adhärenzprobleme gibt. Das ist aber mehr eine medizinisch-soziale Sache, wo wir eigentlich als Erstes schauen müssen, über Recall-Systeme und Ähnliches Patienten immer wieder zu motivieren,

nachher dabei zu bleiben, dies also nicht am Anfang einmal zu machen und davon auszugehen, das werde für die nächsten zwei, drei Jahre reichen. Vielmehr ist besonders bei dieser Indikation wie bei anderen Indikationen auch eine Patientenführung sehr relevant, und dies ist eigentlich der Hauptgrund für die Abbruchraten, die letztlich in den Phase-IV-, aber auch in nichtinterventionellen Studien auftauchen und die letztlich sogar noch höher sind, weil hier eigentlich häufig die eher guten Fälle hineingehen.

Das Nächste war noch einmal die Frage in Richtung Plausibilität: Nephropathie bzw. Nieren- und Harnwegserkrankung. Das habe ich gerade schon einmal angesprochen. Wenn da Signale vorhanden gewesen wären – über höhere Anti-VEGF-Level im Blut bei Ranibizumab und bei Avastin gab es viele Untersuchungen, natürlich auch bei Aflibercept –, dann wäre das eigentlich schon mehr aufgefallen. Das hieße ja: Wenn ich das jetzt durch Brolucizumab weniger habe, dann müsste es eigentlich durch diese anderen Medikamente höher sein, weil nicht Bevacizumab selbst quasi eine Nephropathie behandelt. Das heißt eigentlich, dass eine Nebenwirkung, die letztlich sonst durch höhere Anti-VEGF-Level im Blut entsteht, hier weniger entsteht, weil man geringere Level hat. Dafür gab es bisher zumindest nach meinem Kenntnisstand der Daten eigentlich keine Anhaltspunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum zweiten Teil der Frage zu den beiden relevanten Domänen an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer kann die Frage von Frau Preukschat beantworten bzw. bestätigen, dass Sie die Vorteile aus den beiden genannten Dingen ableiten? – Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich habe mitgenommen, es waren zwei Punkte, die Sie hatten: Das war zum einen das Thema Begleitmedikation, zum anderen das Thema, welche PT darunter waren. Das kann unsere Expertin für die Zahlen, Frau Eichinger, gerne beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Eichinger dann bitte.

Frau Dr. Eichinger (Novartis): Zu den Zahlen. Die diabetische Nephropathie ist unter Brolucizumab viermal aufgetreten und unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie neunmal. Proteinuria ist dreimal unter Brolucizumab aufgetreten und siebenmal unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir haben uns natürlich auch die Begleitmedikation angeguckt, vor allem die, die im Zusammenhang mit Diabetes steht. Dazu können wir sagen: Sie ist gleich in beiden Armen und in beiden Studien gleichverteilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, möchten Sie da noch etwas anmerken oder nachfragen?

Frau Preukschat: Nein. Ich wollte noch mal mein Bedauern ausdrücken, dass im Dossier selber in Modul 4 die Begleitmedikation nicht so aufgearbeitet war. Aber vielen Dank für die Information jetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Kunz vom GKV-SV. – Bitte schön, Frau Kunz.

Frau Kunz: Vielen Dank, aber ich glaube, Frau Bickel hatte sich vor mir gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, Entschuldigung. Dann nehmen wir Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe trotzdem noch eine Frage an die Kliniker, ob ich das jetzt richtig verstanden habe. Also, diese Abbrüche, die Sie in der Therapie sehen, finden sich nicht nur unter Brolucizumab, sondern auch unter Aflibercept und Ranibizumab. Das habe ich richtig verstanden?

(Herr Prof. Dr. Ziemssen [DOG/BVA]: Korrekt!)

Das hat einfach etwas mit der Therapieadhärenz zu tun?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Ja.

Frau Bickel: Nun sieht natürlich die Fachinformation von Aflibercept oder Ranibizumab irgendwann durchaus eine Verlängerung des Dosierungsintervalls vor. Aber das sehen Sie trotzdem nach wie vor so, dass das auch für die anderen Anti-VEGF-Inhibitoren gilt?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Ja. Also, da spielt natürlich mit eine Rolle, dass das eine Indikation ist, die häufig beidseitig behandelt wird. Das heißt, es verdoppelt sich da schon mal alles. Sie profitieren von den längeren Intervallen sonst erst relativ spät, muss man sagen. Also, es ist natürlich ein Unterschied, ob das Intervall vier Wochen oder sechs Wochen beträgt, und wenn man das multipliziert, macht es schon einen Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Pauleikhoff, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Ja. Dem kann ich mich erneut wieder nur anschließen. Letztlich ist es einfach so; das hat jetzt nichts mit Persönlichkeitsstrukturen oder vielleicht nur begrenzt mit den Persönlichkeitsstrukturen von Diabetikern zu tun: Der Patient hat, wenn er eine diabetische Makulopathie hat, in der Regel auch noch andere Probleme. Und letztlich führt das einfach dazu, dass grundlegend die Adhärenz oszilliert. Das ist doch eine Art lebenslange Therapie, die mal intensiver und dann wieder weniger intensiv ist. Wir tun uns da mit der Patientenführung schwerer als bei den Patienten mit einer Makuladegeneration, wobei da das Problem natürlich genauso auftritt.

Ich denke, dies tritt bei allen lebenslangen Therapien auf. Der insulinpflichtige Diabetiker versteht, dass er sein Insulin immer nehmen muss. Bei allen anderen Dingen hofft er, dass irgendwann einmal Ruhe hineinkommt, dass er dann auf der Ebene eigentlich mal Frieden bekommt. Das ist kein Vorwurf an ihn. Um da letztlich Abbrüche zu verhindern und das überhaupt noch mitzubekommen, sind auf arztorganisatorischer Ebene letztlich Recall-Systeme notwendig. Da liegen eigentlich eher die Probleme, als das als Nebenwirkungen der Medikamente selbst anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Frage beantwortet, oder Nachfrage?

Frau Bickel: Ja, vielleicht noch eine Nachfrage. Sehen Sie bei diesen jetzt drei Therapiemöglichkeiten, die wir für das Makulaödem haben, irgendwie einen Vorzug für eine dieser Therapien, oder sehen Sie sie als gleichberechtigt an? Wir haben hier sowieso einen Zusatznutzen im Vergleich zu Aflibercept nicht belegt. Aber wie ist der Stellenwert von Brolocizumab zu den anderen Therapien? Es ist jetzt noch nicht so lang auf dem Markt, aber vielleicht kann man da trotzdem schon eine Tendenz abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Natürlich ist es ganz schwierig mit einer einfachen Bewertung, denn wir haben ja nebenbei auch noch die Steroide und die fokale Laserbehandlung insbesondere für das extrafoveale Ödem als Option. Da wird es wahrscheinlich dem Charakter der Nutzenbewertung nicht gerecht, wenn ich jetzt so aus dem Gefühl heraus etwas beantworte. Aber wenn man die Argumente nüchtern sortiert, dann ist es natürlich schon so, dass die absolute Anzahl von Behandlungen, bedingt durch die Behandlungsintervalle bei Brolocizumab natürlich günstiger ist, man das aber im Hinblick auf das gewisse Risiko nichtinfektiöser Entzündung abwägen und berücksichtigen muss.

Wir hatten es vorhin angesprochen: Der Mechanismus ist noch nicht ganz geklärt, wahrscheinlich irgendwo immunogen; aber ob es das Epitop oder die Molekülgröße oder der Antikörper ist, ist noch nicht geklärt. Wir wissen zumindest, dass es dieses Ereignis bei Patienten mit Diabetes auch gibt und dass wir in Stichproben unbehandelter Patientenkohorten ebenfalls entsprechende Drug Related Antibodies finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Pauleikhoff.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Ich glaube, nach dem jetzigen Kenntnisstand kann man eigentlich eine Bewertung oder Priorisierung nicht vornehmen. Beim DMÖ ist es so, dass wir natürlich noch viel zu wenig Erfahrung haben; es steht ja auch noch einmal in der Beurteilung.

Letztlich ist es natürlich schon nach dem Studiendesign so, dass längere Intervalle durch die Brolucizumab-Injektion eine ähnliche Effektivität haben wie kürzere Intervalle bei Aflibercept. Es gibt bei Aflibercept aber auch andere Behandlungsschemata, die dann zu längeren Intervallen führen können. Hier eine direkte Bewertung vorzunehmen ist sicherlich schwierig.

Noch einmal zu dem Thema Adhärenz und Abbruch: Grundlegend muss man natürlich sagen: Wenn ich wüsste, welcher Patient wirklich nur alle drei Monate eine Injektion bräuchte, dann wäre das sicherlich für die Patienten ein Vorteil, wenn er nur alle drei Monate zum Arzt gehen müsste. Aber wir sind ja gerade dabei, quasi für die Makuladegeneration das alles noch einmal in unseren Kommissionen und Vorständen durchzudiskutieren. Dabei kamen wir auch zu dem Schluss, dass wir im Moment zwar vielleicht weniger Injektionen haben, aber eigentlich die Frequenz der Kontrollen doch ähnlich hoch halten müssen, weil wir eben nicht wissen, wer von einem kürzeren und wer von einem längeren Intervall profitiert. Das kann man eben nur individuell durch die Follow-up-Daten herausbekommen.

So habe ich in den ersten Zyklen mit Brolucizumab initial sechs Injektionen; damit hätte ich praktisch schon mal das erste halbe, Dreivierteljahr sowieso alles gleich. Und dann kontrolliere ich auch alle vier Wochen, um zu sehen, ob ich nicht doch im Einzelfall kürzere Intervalle benötige, sodass es sich erst über die Strecke bzw. dann herauskristallisiert, wenn wir klinische Biomarker haben, eine Aussage treffen zu können: Ah ja, das sind Patienten, die also vielleicht geringere Anti-VEGF-Spiegel haben, bei denen ich letztlich auch mit längeren Intervallen im Vergleich zu denjenigen Patienten hinkomme, die höhere Spiegel haben. Aber von all diesen klinischen Informationen gibt es bisher noch nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Kunz vom GKV-SV.

Frau Kunz: Ich habe auch noch eine Frage direkt zu den Behandlungsintervallen. Soweit ich das verstanden habe, wird das doch im Moment noch danach angepasst, wie die Krankheitsaktivität ist, wobei gerade eben gesagt wurde, dass es auch von den Anti-VEGF-Spiegel abhängt. Meine Frage konkret dazu lautet: Gibt es denn schon Erfahrungen, wie viele Patienten nur ein Behandlungsintervall von mehr als 12 Wochen brauchen, und gibt es tatsächlich auch Patienten, bei denen ein Behandlungsintervall von 12 Monaten realistisch ist, wie es auch vom pU im Modul angegeben wird? Diese Frage richtet sich an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Pauleikhoff.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Die Überlegung zum Anti-VEGF-Spiegel, die ich gerade ansprach, war mehr ein theoretisches Spiel, sprich: Ich wollte nur andeuten, dass wir keine Biomarker haben, um vorherzusagen, wie lange das Injektionsintervall im Einzelfall in Zukunft sein wird. Das heißt, ich wollte damit eigentlich nur sagen: Wir müssen quasi individuell bei allen gucken: Wie ist es? Und dann kann ich vielleicht für das zweite Behandlungsjahr irgendwie eine Systematik sehen, dass der Patient quasi drei Monate stabil war oder vielleicht sogar vier Monate, sodass ich dann probieren und schauen kann, ob ich es letztlich, wenn ich das anschließend immer regelmäßig so mache, mit Injektionen alle drei, vier Monate, hinbekomme.

Dabei ist anzumerken: Zur Sicherheit werden wir jetzt immer Zwischenkontrollen empfehlen. Aber wir haben gerade schon gesehen: Bei der Adhärenz sind es die einzelnen Termine; es ist nicht die Injektion selbst, die die Adhärenz des Patienten schwieriger macht, sondern es sind die Termine an sich. Von daher gilt letztlich: Die selteneren Injektionen beziehen sich immer auf die Höhe von entzündlichen, von infektiösen Endophthalmitiden; denn mit Injektionen ins Auge gehe ich theoretisch immer das Risiko ein, dass Bakterien da hineinkommen und dann eben eine bakterielle Endophthalmitis entsteht. Deshalb ist es ein Vorteil, wenn weniger Injektionen da sind. Aber letztlich werde ich die Kontrollen wenigstens am Anfang auch noch haben. Das könnte sich ändern, wenn wir vielleicht nach zwei, drei Jahren wissen, dass Patienten, die so und so aussehen, automatisch in diese Gruppe mit den längeren Intervallen

zwischen den Injektionen gehören. Dann wird sich das für die Patienten auszahlen, weil sie dann nur alle drei, vier Monate zum Augenarzt kommen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen, vielleicht können Sie gerade auf die Frage von Frau Kunz eingehen, ob es den 12-Monats-Patienten gibt, der rein theoretisch in Betracht kommt. Herr Pauleikhoff hat gerade für die Spritze, nicht fürs Nachgucken von drei, vier Monaten gesprochen. Daraus schließe ich, dass Sie bislang solch einen 12-Monats-Patienten noch nicht gesehen haben. Aber das müssen wir noch abarbeiten. – Herr Ziemssen, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Jedenfalls nicht außerhalb klinischer Studien. – Man muss daran erinnern: Nach dem Label ist auch das initiale Behandlungs-Upload schon in längeren Intervallen. Aber Ihre Frage deutet jetzt eher darauf hin: Vergleicht man die Wirkstoffe wirklich absolut miteinander, so erfolgt natürlich gemäß AMNOG der Vergleich mit dem Komparator auch im Label. Das führt leider dazu, dass wir im Moment noch keine Studien haben, in deren Rahmen wirklich beide Wirkstoffe extendiert wurden und aufgrund derer man wirklich verlässlich sagen kann: Man kann damit früher längere Intervalle erreichen.

Wir haben initial meistens eine Phase einer fixen Behandlung, um quasi schon das Maximum anzustreben, sodass die Netzhautschwellung austrocknet und eine möglichst gute Sehverbesserung erreicht wird. Danach geht es in den anderen Labeln, zum Beispiel bei Aflibercept mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen, in die zweimonatliche Behandlung, oder es gibt bestimmte Treat&Extend-Verfahren, wobei man dann sagt: Ich verlängere jeweils das Intervall.

Aber es gibt jetzt für das Brolicizumab keine Studie, die zeigt: „Ich verlängere das Brolicizumab im Vergleich zum anderen Wirkstoff B oder C, der nach dem gleichen Algorithmus verlängert wird, zum Beispiel morphologisch oder visusbedingt“, sodass man da sehr vorsichtig sein muss, was im direkten Vergleich der Länge der Intervalle ermöglicht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, Frage beantwortet?

Frau Kunz: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Nachfrage. Mir ging es gar nicht zwingend um den Vergleich mit anderen Wirkstoffen, sondern tatsächlich um die Erfahrung mit denjenigen Patienten, die Brolicizumab erhalten, darum, ob da tatsächlich die längeren Behandlungsintervalle praktisch angewendet werden.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Bisher gibt es eigentlich noch zu wenig Erfahrung dazu. Letztlich kann man dazu, wonach Sie, Herr Hecken, fragten, nur sagen: Diesen 12-Monats-Patienten, der einmal im Jahr eine Injektion braucht, gibt es eigentlich nicht. Dann ist es beim DMÖ eher so, dass letztlich wieder eine gewisse Stabilisierung und eine gewisse Pause von der Krankheitsaktivität her eintritt, wenn sich das beruhigt hat. Wenn es sich quasi wieder hochtriggert, also das Ödem wieder zunimmt und auch sehrelevant wird, dann muss man gewissermaßen wieder neu anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, okay?

Frau Kunz: Ja, vielen Dank, die Frage ist beantwortet. Wenn jetzt niemand anders eine Frage hat, dann hätte ich noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, dann stellen Sie sie.

Frau Kunz: Noch mal an die Kliniker zu den Responderanalysen: Ist denn aus klinischer, aus medizinischer Sicht dieser Grenzwert von ≥ 84 ETDRS-Buchstaben plausibel, der da angewendet wurde, um den Deckeneffekt mit einzurechnen? Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Ja, es ist natürlich immer schwierig, in Bezug auf solche Grenzwerte zu sagen, welche klinische Relevanz dies hat. Aber das ist zumindest eine sinnvolle, elegante Lösung.

Wir haben verschiedene Stufen, die in den unterschiedlichen Ländern meistens zur Orientierung herangezogen werden. Eine ist zum Beispiel das Kriterium, das in verschiedenen Ländern dazu berechtigt, ein Kraftfahrzeug zu führen; ein anderes ist die Lesesehstärke. Es ist durchaus anzunehmen, dass spätestens bei 100 Buchstaben natürlich irgendwo auch solch ein Deckeneffekt einsetzt.

Ich bin gerade dabei, zusammen mit der AGDA und auch dem IQWiG ein Positionspapier für die Indikation zu erarbeiten. Das deckt sich durchaus auch mit dem, was wir da schon besprochen haben, dass es eben Sinn machen kann, solche Responderanalysen anzuschauen, auch wenn man natürlich die einzelne Analyse isoliert nicht überstrapazieren darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Pauleikhoff, okay? Nichts hinzuzufügen? – Gut. – Frau Kunz, Frage beantwortet?

(Frau Kunz: Ja, vielen Dank!)

Danke. – Jetzt habe ich Novartis.

Frau Dr. Eichinger (Novartis): Ich wollte noch ein Wort zu den Responderanalysen mit dem Deckeneffekt verlieren. Das Ganze war eine präspezifizierte Analyse, um im SAP den Deckeneffekt zu berücksichtigen. Wir haben mit der Stellungnahme noch Analysen nachgereicht, die diesen Deckeneffekt nicht berücksichtigt haben. Die Analysen haben gezeigt, dass die Ergebnisse in den beiden Analysen konsistent waren. Sie waren also ähnlich, unabhängig davon, ob man den Deckeneffekt berücksichtigt oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Information. – Ich sehe keine weitere Frage mehr.

(Frau Kunz meldet sich zu Wort)

– Ja, dann aber bitte Gas; wir haben jetzt noch drei Anhörungen.

Frau Kunz: Nur eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Patienten mit aktiver proliferativer Retinopathie wurden aktiv ausgeschlossen. Sind sie denn aus Ihrer Sicht vom Anwendungsgebiet umfasst?

Frau Dr. Maslanka (Novartis): Ja, das stimmt, die Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie wurden hier ausgeschlossen, weil dies eine separate Indikation ist, für die auch aktuell ein separates Studienprogramm läuft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Kunz: Ja, vielen Dank. – Also, die Antwort bedeutet, dass sie dann vom vorhergehenden Anwendungsgebiet umfasst sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): *Nicht* umfasst; so habe ich es verstanden.

Frau Kunz: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das korrekt? Jetzt noch mal an den pU: Also, ich habe verstanden, nicht umfasst.

Frau Dr. Maslanka (Novartis): Ja, das ist korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. Danke. – Jetzt frage ich der guten Ordnung halber noch einmal: Fragen? – Keine. Dann noch einmal Novartis zum Schlusswort. – Machen Sie das, Herr Dr. Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ja, genau, ich würde das wieder machen und würde auch versuchen, mich kurz zu halten, damit Sie Ihre drei Anhörungen noch gut über die Bühne bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich will Sie überhaupt nicht bedrängen. Ich bin ein ganz geduldiger Mensch.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Alles gut. – Wir haben heute sehr ausführlich über die Sicherheit von Brolucizumab gesprochen. Es ist ja auch ein wichtiges Thema. Ich denke, wir haben hier eine besondere Situation, indem wir wirklich zwei Studien haben, eine Metaanalyse. Das heißt, bezüglich der Daten können wir uns schon sehr sicher sein, vielleicht auch im Verhältnis zu anderen Daten, die wir sonst hier im AMNOG-Verfahren haben.

Bei all diesen Analysen, wenn man die Sicherheit betrachtet – das ist ja derweil sehr umfangreich im Dossier dargelegt –, sieht man eben keine Nachteile für Brolucizumab. Ich will es noch mal am Beispiel der intraokularen Entzündungen deutlich machen, weil das heute ein großes Thema war.

Wir reden hier bei insgesamt 700 Patienten in den Studien von 11 vs. 4 Patienten und einem nicht signifikanten Effekt, sodass wir einfach noch einmal einordnen können, was wir hier in den Studien gesehen haben: Man sieht nicht nur keine Nachteile. Ganz im Gegenteil, man sieht eben diesen Vorteil in der System Organ Class Nieren- und Harnwege. Ich denke, wir konnten darstellen, dass es dafür eine gute medizinische Rationale gibt und dass es tatsächlich sehr relevant gerade für diese Patienten mit Diabetes ist. Deswegen haben wir daraus auch den Zusatznutzen abgeleitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Wasmuth, an Sie und Ihr Team dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank sage ich natürlich auch an Herrn Professor Ziemssen und Herrn Professor Pauleikhoff. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich bei denjenigen, die uns jetzt verlassen.

Schluss der Anhörung: 16:17 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: Brolucizumab

Stand: Januar 2021

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

Brolucizumab [DMÖ]

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.	<ul style="list-style-type: none">• Vitrektomie (bei zusätzlich vorliegender vitreomakulärer Traktion)• Laser-/ Fotokoagulation (nur ohne Beteiligung der Fovea)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach §35 a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Aflibercept (Beschluss vom 5. März 2015) Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems
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:	
Brolucizumab S01LA06 Beovu®	
Aflibercept S01LA05 Eylea®	<p>Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1), • einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) (siehe Abschnitt 5.1), • einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1), • einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskular-sation (mCNV) (siehe Abschnitt 5.1). <p>(Stand der Fachinformation: Juni 2020)</p>
Fluocinolonacetonid S01BA15 ILUVIEN®	<p>ILUVIEN ist zur Behandlung von Sehstörungen in Verbindung mit chronischem diabetischem Makulaödem (DMÖ) indiziert, das auf verfügbare Therapien nur unzureichend anspricht (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>ILUVIEN ist zur Prävention eines Rückfalls bei rezidivierender, nicht infektiöser Uveitis welche den hinteren Augenabschnitt betrifft indiziert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(Stand der Fachinformation: April 2019)</p>
Dexamethason S01BA01 OZURDEX®	<p>OZURDEX wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird • Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) (siehe Abschnitt 5.1) • Entzündung des posterioren Augensegments, die sich als nicht infektiöse Uveitis darstellt. <p>(Stand der Fachinformation: September 2020)</p>
Ranibizumab S01LA04 Lucentis®	<p>Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) • Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) • Behandlung der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) <p>(Stand der Fachinformation: Juli 2020)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV)

Quellen: AMice-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: Brolucizumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	25
3.4 Leitlinien.....	42
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	49
Referenzen	51

Abkürzungsverzeichnis

AOA	American Optometric Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCVA	Best corrected visual acuity
CMT	Central macular thickness
CRT	Central retinal thickness
CSMO	Clinically significant macular oedema
CST	Central subfield thickness
DEX	Dexamethasone
DME	Diabetic macular edema
DMO	Diabetic macular oedema
DR	Diabetic retinopathy
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVB	Intravitreal bevacizumab
IVR	Intravitreal ranibizumab
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVAMD	Neovascular age-related macular degeneration
OCT	Optical coherence tomography
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RVO	Retinal vein occlusion

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSAE	Systemic serious adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation diabetisches Makulaödem durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 656 Quellen. 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 Quellen 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 10 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2015 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. März 2015 - Aflibercept (neues Anwendungsgebiet: Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems)

Anwendungsgebiet

Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ranibizumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Jorge E et al., 2018 [4].

Monotherapy laser photocoagulation for diabetic macular oedema

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of laser photocoagulation as monotherapy in the treatment of diabetic macular oedema.

Methodik

Population:

- adults (aged 18 years or older) diagnosed with type I or II diabetes mellitus with macular oedema as defined by the ETDRS Research Group, regardless of gender and ethnicity

Intervention / Komparator:

- any type of focal/grid macular laser photocoagulation (i.e. argon, diode, micropulse) as monotherapy; we considered trials where comparisons had been made between laser treatment and no intervention or sham treatment.
- We also compared the effects of different types of laser/ wavelengths (e.g. argon blue/green versus krypton red) and subthreshold (e.g. micropulse, non-visible conventional) versus standard macular photocoagulation.

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Improvement or worsening of best-corrected visual acuity (BCVA) defined as gain or loss of 3 lines (0.3 logMAR or 15 ETDRS letters) of BCVA, recorded at 12 months (plus or minus six months) and then yearly.
- Secondary outcomes
 - Continuous BCVA on the logMAR scale (more negative was better; ETDRS letter visual acuity was converted to logMAR).
 - Anatomic measures: partial to complete resolution of macular oedema with stereoscopic fundus photography or biomicroscopy; retinal macular thickness with OCT (thinner was better) and leakage on fluorescein angiography (intravenous fluorescein angiography - IVFA).
 - Contrast sensitivity.
 - Quality of life measures: any validated measurement scale which aimed to measure the impact of visual function loss on participants' quality of life.
 - Local or systemic adverse events or both.
 - Economic data: we performed comparative cost analyses when data were available.

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Eyes and Vision Information Specialist conducted systematic searches in the following databases for RCTs and controlled clinical trials. There were no language or publication year restrictions. The date of the search was 24 July 2018.

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2018, Issue 6) (which contains the Cochrane Eyes and Vision Trials Register) in the Cochrane Library (searched 24 July 2018).
- MEDLINE Ovid (1946 to 24 July 2018).
- Embase Ovid (1980 to 24 July 2018).
- LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database (1982 to 24 July 2018).
- ISRCTN registry (www.isrctn.com/editAdvancedSearch; searched 24 July 2018).
- US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov; searched 24 July 2018).
- World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictrp; searched 24 July 2018).

Qualitätsbewertung der Studien:

- We assessed the following criteria: random sequence generation, allocation concealment, blinding (masking), incomplete outcome data and other bias (i.e. eyes, rather than participant, unit of analysis without adjustment for correlated data). We also assessed the study to see if it was free from any suggestion of selective outcome reporting. For performance bias, we only evaluated the participants, and for detection bias we evaluated the assessors.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included 24 studies (28 reports) with 2650 randomised participants (4416 eyes) in this review.

Charakteristika der Population:

- Participants and duration of trials
 - Fifteen studies followed participants for 12 months or less (Akduman 1997; Bandello 2005; Casson 2012; DRCRNET 2007; Figueira 2009; Karacorlu 1993; Khairallah 1996; Laursen 2004; Lavinsky 2011; Pei-Pei 2015; Rutllan Civit 1994; Tewari 1998; Venkatesh 2011; Vujosevic 2010; Xie 2013).
 - Six studies followed participants for more than 12 months (Blankenship 1979; Casswell 1990; ETDRS 1985; Ladas 1993; Olk 1986; Olk 1990).
 - One study did not report the follow-up (Striph 1988), and one study presented a follow-up of six to 24 months (Freyler 1990).
- Types of intervention
 - Four studies randomised participants to macular grid/focal argon laser or no intervention (Blankenship 1979; ETDRS 1985; Ladas 1993; Olk 1986).
 - Nine studies randomised participants to either argon or other types of laser (Akduman 1997; Casswell 1990; Freyler 1990; Karacorlu 1993; Khairallah 1996; Olk 1990; Rutllan Civit 1994; Striph 1988; Tewari 1998).
 - Two studies compared argon versus diode laser (Akduman 1997; Tewari 1998);

- Four studies compared argon versus krypton laser (Casswell 1990; Khairallah 1996; Olk 1990; Striph 1988);
- and three studies compared argon versus dye laser (Freyler 1990; Karacorlu 1993; Rutllan Civit 1994).
- One study compared standard modified ETDRS grid technique with a mild macular grid (MMG) technique (DRCRNET 2007).
- One study compared subthreshold micropulse yellow laser versus subthreshold micropulse infrared laser (Vujosevic 2015).

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection 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
Akduman 1997	+	?	?	?	+	?	-
Bandello 2005	?	?	?	+	+	?	?
Blankenship 1979	?	+	?	+	-	?	?
Casson 2012	?	+	?	+	+	+	-
Casswell 1990	+	?	?	?	?	?	?
DRCRNET 2007	+	?	?	+	+	+	?
ETDRS 1985	?	?	?	+	-	+	?
Figueira 2009	+	?	?	+	+	+	+
Freyler 1990	?	?	?	?	?	?	?

Karacorlu 1993	?	?	?	?	+	?	?
Khairallah 1996	?	+	?	?	+	?	?
Ladas 1993	?	?	?	+	+	?	?
Laursen 2004	?	?	?	?	+	?	?
Lavinsky 2011	+	+	+	+	+	+	+
Olk 1986	+	?	?	+	-	?	?
Olk 1990	+	?	?	+	-	?	?
Pei-Pei 2015	?	?	?	?	+	+	+
Rutllan Civit 1994	?	?	?	?	-	?	?
Striph 1988	?	?	?	+	?	?	?
Tewari 1998	+	?	?	+	?	?	?
Venkatesh 2011	?	?	?	?	+	?	+
Vujosevic 2010	?	?	?	?	+	?	+
Vujosevic 2015	?	?	?	?	+	?	+
Xie 2013	?	?	?	?	+	?	?

Studienergebnisse:

SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings for the main comparison. Laser photocoagulation versus no intervention for diabetic macular oedema

Laser photocoagulation versus no intervention for diabetic macular oedema						
Participant or population: diabetic macular oedema						
Settings: hospitals						
Intervention: laser						
Comparison: no intervention						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of eyes (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Macular laser	No intervention				
Improvement of BCVA defined as ≥ 15 ETDRS letters (i.e. 3 ETDRS lines or 0.3 logMAR) Follow-up: 12 months	None of the included studies reported this outcome.					
Worsening of BCVA defined as ≥ 15 ETDRS letters (i.e. 3 ETDRS lines or 0.3 logMAR) Follow-up: 12 months	116 per 1000	67 fewer per 1000 (93 fewer to 12 fewer)	RR 0.42 (0.20 to 0.90)	3703 eyes (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ Moderate	Assumed risk taken from ETDRS 1985 study. ^a Limitation due to incomplete outcome data (-1).
Continuous BCVA on the logMAR scale (lower logMAR scores represent better visual acuity)	None of the included studies reported this outcome.					
Anatomic measures: partial to complete resolution of the macular oedema with stereoscopic fundus photography or biomicroscopy; leakage on fluorescein angiography (IVFA); and, if available, retinal macular thickness with OCT Follow-up: 36 months Clinically significant macular oedema	460 per 1000	253 more per 1000 (138 more to 396 more)	RR 1.55 (1.30 to 1.86)	350 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ Moderate	Limitation due to incomplete outcome data (-1).
Central retinal thickness (µm)	None of the included studies reported this outcome.					
Quality of life measures	None of the included studies reported this outcome.					
Adverse events	ETDRS 1985 observed very few adverse effects of focal photocoagulation (not statistically significant) on central visual fields and no adverse effects on colour vision. Olk 1986 reported 1 case of premacular fibrosis possibly due to "too heavy" laser burns in the macula.					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (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).

BCVA: best-corrected visual acuity; **CI:** confidence interval; **ETDRS:** Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; **IVFA:** intravenous fluorescein angiography; **logMAR:** logarithm of the minimal angle of resolution; **OCT:** optical coherence tomography; **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.

^aThe assumed risk was taken from the study that provided the most evidence, i.e. had the largest weight in the meta-analysis.

Summary of findings 2. Subthreshold versus standard macular photocoagulation for diabetic macular oedema

Subthreshold versus standard macular photocoagulation for diabetic macular oedema						
Participant or population: diabetic macular oedema						
Settings: hospitals						
Intervention: subthreshold						
Comparison: standard macular photocoagulation						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of eyes (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				



	Standard macular photocoagulation	Subthreshold photocoagulation				
Improvement of BCVA defined as ≥ 15 ETDRS letters (i.e. 3 ETDRS lines or 0.3 logMAR, recorded at 12 months (plus or minus 6 months).	71 per 1000	49 fewer per 1000 (70 fewer to 432 more)	RR 0.31 (0.01 to 7.09)	29 (1)	⊕⊕⊕⊕ Very low	Conventional laser used for sub-threshold photocoagulation. Assumed risk taken from Bandello 2005 study . Limitation due to unclear risk of bias (-1) Serious limitation due to imprecision (-2).
Worsening of BCVA defined as ≥ 15 ETDRS letters (i.e. 3 ETDRS lines or 0.3 logMAR, recorded at 12 months (plus or minus 6 months). Follow-up: 12 months	142 per 1000	10 fewer per 1000 (121 fewer to 676 more)	RR 0.93 (0.15 to 5.76)	29 (1)	⊕⊕⊕⊕ Very low	Conventional laser used for sub-threshold photocoagulation. Assumed risk taken from Bandello 2005 study . Limitation due to unclear risk of bias (-1) Serious limitation due to imprecision (-2).
Continuous BCVA: final (or change of) visual acuity Follow-up: 12 months Overall (lower logMAR scores represent better visual acuity)	The mean change in continuous BCVA was -0.03 logMAR (change 0.04 to -0.08 logMAR and final BCVA 0.3 to 0.55 logMAR)	The mean change in continuous BCVA in the intervention group was on mean -0.02 logMAR better (-0.07 better to 0.03 worse)	-	385 (7)	⊕⊕⊕⊕ Low	Standard, micropulse and nanopulse laser used for sub-threshold photocoagulation. Limitation due to unclear risk of bias (-1). Limitation due to heterogeneity (-1). Micropulse laser was possibly better than standard laser: -0.08 logMAR (95% CI -0.16 to 0.0), and also better as compared to the subgroup analysis on nanopulse and non-visible conventional sub-threshold lasers (change 0.0 and 0.04 logMAR respectively, $P = 0.07$ for subgroup differences).
Anatomic measures: partial to complete resolution of the macular oedema with stereoscopic fundus photography or biomicroscopy; retinal macular thickness with OCT and leakage on fluorescein angiography (IVFA) Follow-up: 12 months	714 per 1000	378 fewer per 1000 (564 fewer to 21 more)	RR 0.47 (0.21 to 1.03)	29 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low	Conventional laser used for sub-threshold photocoagulation. Assumed risk taken from Bandello 2005 study . Limitation due to unclear risk of bias (-1) Serious limitation due to imprecision (-2).
Final (or change of) central retinal thickness (µm): Follow-up: 12 months Overall	The mean change in central retinal thickness was -126 µm (change -129 to 43 µm and final 289 to 310 µm)	The mean difference in central retinal thickness was on average -9.1 µm thinner (-26.2 thinner to 8.0 thicker)	-	385 (7)	⊕⊕⊕⊕ Moderate	Conventional, micropulse and nanopulse laser used for sub-threshold photocoagulation. Assumed risk from Lavinsky 2011 . Limitation related to unclear risk of bias (-1). A thickness change of more than 10% or 50 µm is considered clinically important.
Quality of life measures	None included studies reported this outcome.					
Adverse events	Bandello 2005 found no central 10° visual loss using perimetry for both subthreshold and standard macular photocoagulation. Vujosevic 2010 used microperimetry and found no decrease in central sensitivity with micropulse laser, but a significant decrease in the standard photocoagulation group.					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (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).

BCVA: best-corrected visual acuity; **CI:** confidence interval; **IVFA:** intravenous fluorescein angiography; **logMAR:** logarithm of the minimal angle of resolution; **NA:** not available; **OCT:** optical coherence tomography; **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.

^aThe assumed risk was taken from the study that presented the bigger weight in the meta-analysis.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Macular grid or focal laser has been used for decades to prevent visual loss in people with diabetic macular oedema (DMO), and has been replaced by intravitreal injection of antiangiogenic drugs. The benefit achieved with macular laser is of moderate-certainty evidence mostly due to inadequate reporting in trials conducted many years ago.

There is moderate-certainty evidence that subthreshold photocoagulation is probably similar to standard photocoagulation, but any benefit is very imprecisely estimated. Moreover, a post-hoc subgroup analysis suggested that subthreshold photocoagulation is more effective when delivered using a micropulse laser.

Mehta H et al., 2018 [6].

Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema

Fragestellung

To assess the effects of intravitreal agents that block vascular endothelial growth factor activity (anti-VEGF agents) plus intravitreal steroids versus monotherapy with macular laser, intravitreal steroids or intravitreal anti-VEGF agents for managing diabetic macular oedema

Methodik

Population:

- people with diabetic macular oedema (DMO) of all ages and both sexes as diagnosed in the included studies. We included trials where the eyes from one participant had received different treatments

Intervention / Komparator:

- We included RCTs comparing intravitreal anti-VEGF plus intravitreal steroids versus intravitreal anti-VEGF alone, intravitreal steroids alone or macular laser alone for managing DMO

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Visual acuity (The primary outcome for this review was mean change in best corrected visual acuity (BCVA) from baseline in the treated eye. We also assessed the proportion of eyes with at least 10 ETDRS letters' (equivalent to 2 ETDRS lines') change (Bailey 1976). Our primary analysis was at one year after randomisation.)
- Secondary outcomes
 - Visual acuity (We also assessed the above visual acuity outcomes at six months and at two years.)
 - Anatomical outcomes (Mean change in central macular thickness (μm) as measured by optical coherence tomography (OCT) at six months, one year and two years.)
- Safety
 - We reported the frequency and severity of ocular or systemic adverse outcomes in the studies. In particular, we identified the following ocular adverse events reported in included randomised clinical trials: endophthalmitis, retinal tears or detachment,

intraocular inflammation, development of cataract, raised intraocular pressure and need for glaucoma drainage surgery. We also recorded systemic side effects including thromboembolic events (as defined by the Antiplatelet Trialists' Collaboration), non-ocular haemorrhage and hypertension (APTC 1994; Boyer 2009).

- Economic data
 - We reported any cost benefit data in the included studies.
- Quality of life data
 - We reported any quality of life data in the included studies.

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Eyes and Vision Information Specialist conducted systematic searches in the following databases for RCTs and controlled clinical trials. There were no language or publication year restrictions. The date of the search was 21 February 2018.
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2018, Issue 1) (which contains the Cochrane Eyes and Vision Trials Register) in the Cochrane Library (searched 21 February 2018);
 - MEDLINE Ovid (1946 to 21 February 2018);
 - Embase Ovid (1980 to 21 February 2018);
 - LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database (1982 to 21 February 2018);
 - ISRCTN registry (www.isrctn.com/editAdvancedSearch; searched 21 February 2018);
 - US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov; searched 21 February 2018);
 - World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictip; searched 21 February 2018).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Two review authors independently assessed the risk of bias of the selected trials according to Chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011). We considered the following main criteria:
 - Selection bias: random sequence generation, allocation concealment.
 - Performance bias: masking of participants, researchers and outcome assessors.
 - Attrition bias: loss to follow-up, rates of compliance.
 - Reporting bias: selective outcome reporting. Cochrane Risk of Bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included 13 publications of eight RCTs in this review (DRCRnet U 2018; Lim 2012; Maturi 2015; Neto 2017; Riazi-Esfahani 2017; Shoeibi 2013; Soheilian 2012; Synek 2011). Most studies used the unlicensed anti-VEGF agent bevacizumab and one study used ranibizumab (DRCRnet U 2018). Regarding the use of intravitreal steroid, six studies used intravitreal triamcinolone, whilst two studies used the intravitreal dexamethasone implant (DRCRnet U 2018; Maturi 2015).

- The included studies assessed the combination of intravitreal bevacizumab (off-label) or ranibizumab and either intravitreal triamcinolone (off-label) or dexamethasone implants for the management of diabetic macular oedema (DMO). There were no published randomised clinical trial results on the combination of licensed VEGF inhibitors with intravitreal steroid agents.

- **DRCRnet U 2018:**

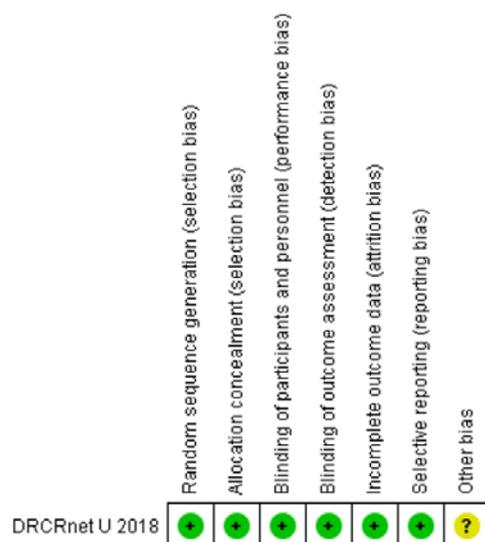
Maturi RK, Glassman AR, Liu D, Beck RW, Bhavsar AR, Bressler NM, et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR network phase 2 randomized clinical trial. JAMA Ophthalmology 2018;136(1):29-38.

NCT01945866. Phase II combination steroid and anti-VEGF for persistent DME [Short-term evaluation of combination corticosteroid+anti-VEGF treatment for persistent central-involved diabetic macular edema following anti-VEGF therapy]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01945866 (first received 19 September 2013).

Charakteristika der Population:

- Two of the RCTs (Shoeibi 2013; Soheilian 2012) had used selected population subgroups referencing participants from previous trials (Ahmadieh 2008; Soheilian 2009; Yaseri 2014).

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Aus DRCRnet U 2018

Analysis 1.1. Comparison 1 Anti-VEGF and steroid versus anti-VEGF alone, Outcome 1 Mean change in visual acuity at 6 months.

Study or subgroup	Anti-VEGF/steroid		Anti-VEGF		Mean Difference Random, 95% CI	Weight	Mean Difference Random, 95% CI
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)			
DRCRnet U 2018	63	2.7 (9.8)	64	3 (7.1)		31.89%	-0.3[-3.28,2.68]

Analysis 1.4. Comparison 1 Anti-VEGF and steroid versus anti-VEGF alone, Outcome 4 Mean change in central macular thickness at 6 months.

Study or subgroup	Anti-VEGF/steroid		Anti-VEGF		Mean Difference Random, 95% CI	Weight	Mean Difference Random, 95% CI
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)			
DRCRnet U 2018	63	-110 (86)	64	-62 (97)		26.49%	-48[-79.87,-16.13]

Analysis 1.7. Comparison 1 Anti-VEGF and steroid versus anti-VEGF alone, Outcome 7 Adverse events.

Study or subgroup	Anti-VEGF/ steroid	Anti-VEGF	Peto Odds Ratio	Weight	Peto Odds Ratio
	n/N	n/N	Peto, Fixed, 95% CI		Peto, Fixed, 95% CI
1.7.1 All					
DRCRnet U 2018	41/65	20/64		41.97%	3.55[1.78,7.07]
1.7.2 Significant intraocular inflammation					
DRCRnet U 2018	1/65	0/64		33.36%	7.28[0.14,366.74]
1.7.3 Development of cataract					
DRCRnet U 2018	3/65	0/64		17.76%	7.51[0.77,73.5]
1.7.4 Raised intraocular pressure					
DRCRnet U 2018	19/65	0/64		32.66%	10.07[3.82,26.56]
1.7.5 Systemic adverse events					
DRCRnet U 2018	25/52	21/51		100%	1.32[0.61,2.86]

Anmerkung/Fazit der Autoren

Combination of intravitreal anti-VEGF plus intravitreal steroids does not appear to offer additional visual benefit compared with monotherapy for DMO; at present the evidence for this is of low certainty.

There was an increased rate of cataract development and raised intraocular pressure in eyes treated with anti-VEGF plus steroid versus anti-VEGF alone. Patients were exposed to potential side effects of both these agents without reported additional benefit. The majority of the evidence comes from studies of bevacizumab and triamcinolone used as primary therapy for DMO.

Kommentare zum Review

Im Cochrane Review wurden auch Wirkstoffe untersucht, für die im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung vorliegt. Es wurden nur Ergebnisse zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen extrahiert. Das Fazit der Autorinnen und Autoren des Cochrane Reviews bezieht sich auf alle darin eingeschlossenen Primärstudien.

Virgili G et al., 2018 [10].

Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis

Fragestellung

The objective of this updated review is to compare the effectiveness and safety of the different anti-VEGF drugs in preserving and improving vision and quality of life using network meta-analysis methods.

Methodik

Population:

- People with DMO for whom anti-VEGF treatment is indicated.

Intervention / Komparator:

- Any antiangiogenic drug with anti-VEGF modalities compared with another drug with anti-VEGF modalities, laser treatment, sham treatment or no treatment.

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Best-corrected visual acuity (BCVA) expressed as the proportion of participants with at least 15 ETDRS letters (3 ETDRS lines or 0.3 logMAR) of improvement in BCVA from baseline to 12 months.
- Secondary outcomes
 - Mean change in BCVA from baseline to 12 months, measured using ETDRS charts.
 - Mean change in central retinal thickness (CRT), from baseline to 12 months, measured using optical coherence tomography (OCT).
 - Mean change in quality of life from baseline to 12 months, measured using a validated instrument.
- Adverse events
 - All-cause mortality.
 - Arterial thromboembolic events.
 - Systemic serious adverse events (SSAEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Eyes and Vision Information Specialist conducted systematic searches in the following databases for randomised controlled trials and controlled clinical trials. There were no language or publication year restrictions. The date of the search was 26 April 2017.
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2017, Issue 3) (which contains the Cochrane Eyes and Vision Trials Register) in the Cochrane Library (searched 26 April 2017);
 - MEDLINE Ovid (1946 to 26 April 2017);
 - Embase Ovid (1980 to 26 April 2017);
 - LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database (1982 to 26 April 2017);
 - ISRCTN registry (www.isrctn.com/editAdvancedSearch; searched 26 April 2017);
 - US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov; searched 26 April 2017);
 - World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictpr; searched 26 April 2017).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Two review authors independently assessed the included trials for bias according to the methods described in Chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011b). The following parameters were assessed: sequence generation; allocation concealment; masking (blinding) of participants, personnel and outcome assessors; incomplete outcome data; selective outcome reporting.
- We followed Salanti 2014 to assess the risk of bias of mixed evidence (mixed evidence not defined previously).
 - 1. Summary risk of bias for each trial: we considered all domains but gave more importance to allocation concealment and masking of outcome assessor.

- 2. Summary risk of bias for the mixed evidence: based on the percentage contribution of each direct comparison to each network estimate using the contribution plot (Chaimani 2013). We finally integrated the risk of bias of a given comparison with the assessment of transitivity, or similarity of the characteristics of the studies. We expected the transitivity assumption would hold as long as treatment comparisons were not related to:
 - acute versus chronic DMO, defined using the cut-off of
 - three or more years of duration;
 - average severity of DMO using OCT CRT of 400 micrometres as a cut-off;
 - treatment regimen, such as monthly versus less than monthly and number of injections in the first year;
 - drug dose for ranibizumab, since this is commercially available in two doses (0.3 mg in the USA, 0.5 mg otherwise);
 - whether the trial was industry sponsored.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included a total of 24 studies in this updated systematic review and network meta-analysis. BOLT 2010, DA VINCI 2011, Ishibashi 2014, Korobelnik 2014, Macugen 2005, Macugen 2011, READ2 2009, RELATION 2012, RESOLVE 2010, RESPOND 2013, RESTORE 2011, and RISE-RIDE were industry-sponsored, multicenter RCTs conducted in the USA or Europe, whereas REVEAL 2015 was industry-sponsored but conducted in Asia.
- Ahmadiéh 2008, Azad 2012, Ekinci 2014, LUCIDATE 2014, Nepomuceno 2013, Soheilian 2007, and Turkoglu 2015 were independent studies conducted in Brazil, India, Iran, Turkey, and the UK, five of which included bevacizumab. DRCRnet 2010, DRCRnet 2015, Wiley 2016 were publicly-sponsored studies, mainly by the US National Eye Institute, and conducted in the USA or UK. DRCRnet 2015 was the only large parallel-arm study that compared all commercially available drugs (aflibercept, bevacizumab, ranibizumab) and was a large publicly-funded trial comparing aflibercept, bevacizumab and ranibizumab with monthly monitoring and treatment as needed (PRN). Wiley 2016 was a cross-over trial comparing the same three drugs. Lopez-Galvez 2014 was an open-label trial comparing ranibizumab with laser; it was conducted in Spain and results were available only in abstract form.

Charakteristika der Population:

- Trials included participants with DMO diagnosed clinically, and often these trials used OCT for confirming macular centre involvement. Baseline visual acuity of participants was generally between 20/200 and 20/40. Most trials required a three- to six-month interval from previous central or peripheral laser, and a few small studies required that participants had not received previous antiangiogenic treatment.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection 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	Overall risk of bias
Ahmadieh 2008	+	+	+	+	?	-	+	+
Azad 2012	?	?	?	?	+	-	+	?
BOLT 2010	+	+	?	+	+	+	+	+
DAVINCI 2011	+	+	+	?	+	+	+	+
DRCRnet 2010	+	+	?	+	+	+	+	+
DRCRnet 2015	+	+	+	+	+	+	+	+
Ekinci 2014	?	?	?	?	-	-	+	-
Ishibashi 2014	?	-	+	+	+	?	?	-
Korobelnik 2014	?	?	+	?	+	?	+	+
Lopez-Galvez 2014	?	?	?	?	?	?	?	?
LUCIDATE 2014	+	+	-	?	+	?	+	?
Macugen 2005	+	+	+	+	+	+	+	+
Macugen 2011	+	+	+	+	?	+	+	+
Nepomuceno 2013	+	?	+	+	+	+	?	+
READ2 2009	?	?	-	-	?	-	+	-
RELATION 2012	?	?	?	?	-	-	+	?
RESOLVE 2010	+	+	+	?	+	+	+	+
RESPOND 2013	+	?	-	-	-	+	+	-
RESTORE 2011	+	+	+	+	+	+	+	+
REVEAL 2015	+	+	+	+	-	?	+	+
RISE-RIDE	+	+	+	+	?	+	+	+
Scheilian 2007	+	+	+	+	?	+	-	?
Turkoglu 2015	?	?	?	?	+	?	+	?
Wiley 2016	+	+	+	+	?	+	+	+



Studienergebnisse:

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Antiangiogenic therapy versus control					
Patient or population: people with diabetic macular oedema Settings: ophthalmology clinics Interventions: laser photocoagulation, aflibercept, bevacizumab, ranibizumab					
Outcomes	Assumed risk*	Corresponding risk and relative risk** (95% CI) , mixed evidence			Certainty of evidence and reason for downgrading
	Laser photocoagulation	Aflibercept	Bevacizumab	Ranibizumab	
Gain 3+ lines of visual acuity at 1 year	100 per 1000	366 per 1000 (279 to 479) RR: 3.66 (2.79 to 4.79)	247 per 1000 (181 to 337) RR: 2.47 (1.81 to 3.37)	276 per 1000 (212 to 359) RR: 2.76 (2.12 to 3.59)	⊕⊕⊕⊕ high
Visual acuity change at 1 year Measured on the logMAR scale, range -0.3 to 1.3. Higher values represent worse visual acuity.	On average visual acuity improved by -0.01 logMAR units in the laser group between the start of treatment and 1 year (effectively no change)	Average change in visual acuity was -0.20 (-0.22 to -0.17) logMAR units better with aflibercept compared with laser photocoagulation	Average change in visual acuity was -0.12 (-0.15 to -0.09) logMAR units better with bevacizumab compared with laser photocoagulation	Average change in visual acuity was -0.12 (-0.14 to -0.10) logMAR units better with ranibizumab compared with laser photocoagulation	⊕⊕⊕⊕ high for aflibercept and ranibizumab ⊕⊕⊕ moderate for bevacizumab (-1 for inconsistency of indirect versus direct evidence)
Central retinal thickness (CRT) change at 1 year The aim of treatment is to reduce central retinal thickness so thinner is better.	On average CRT changed by -64 µm in the laser group between the start of treatment and 1 year (became thinner)	Average change in CRT was -114 (-147 to -81) µm more (thinner) with aflibercept compared with laser photocoagulation	Average change in CRT was -46 (-78 to -14) µm more (thinner) with bevacizumab compared with laser photocoagulation	Average change in CRT was -75 (-100 to -50) µm more (thinner) with ranibizumab compared with laser photocoagulation	⊕⊕⊕⊕ high
Quality of life: NEI-VFQ composite score at 6 to 12 months An improvement by 5 units is clinically significant.	On average the composite score improved by +2 units in the laser group between the start of treatment and 6 to 12 months			Average change in composite score was 5.14 (2.96 to 7.32) with ranibizumab compared with laser photocoagulation	⊕⊕⊕ moderate (-1 for risk of bias)
All serious systemic adverse events at 1 to 2 years	200 per 1000	196 per 1000 (166 to 232) RR: 0.98 (0.83 to 1.16)	186 per 1000 (146 to 238) RR: 0.93 (0.73 to 1.19)	194 per 1000 (160 to 234) RR: 0.97 (0.80 to 1.17)	⊕⊕⊕⊕ high
Arterial thromboembolic events at 1 to 2 years	45 per 1000	38 per 1000 (16 to 94) RR: 0.88 (0.37 to 2.13)	41 per 1000 (15 to 117) RR: 0.94 (0.33 to 2.66)	48 per 1000 (23 to 101) RR: 1.09 (0.52 to 2.29)	⊕⊕ low (-2 for imprecise estimates)
Death at 1 to 2 years	20 per 1000	20 per 1000 (7 to 61) RR: 1.01 (0.34 to 3.03) a	32 per 1000 (9 to 114) RR: 1.61 (0.45 to 5.69)	18 per 1000 (8 to 40) RR: 0.90 (0.40 to 2.01)	⊕⊕ low for bevacizumab and aflibercept (-2 for imprecise estimates) ⊕ very low for aflibercept (additional -1 direct evidence inconsistent, higher risk)

The **assumed risk** in the laser group was estimated as the row sum of the events divided by the row sum of the participants (eyes) for dichotomous variables, and as the (unweighted) median change of visual acuity or central retina thickness
 The **corresponding risk** (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).
 ** The risk ratio was estimated from mixed (direct and indirect) comparisons.
 CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High-certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate-certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low-certainty: 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.

Very low-certainty: we are very uncertain about the estimate.



Ranibizumab versus aflibercept for diabetic macular oedema					
Patient or population: people with diabetic macular oedema					
Settings: ophthalmology clinics					
Interventions: aflibercept, ranibizumab					
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI), mixed evidence**	Certainty of the evidence (GRADE)	Reason for downgrading certainty of evidence
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Aflibercept	Ranibizumab			
Gain 3+ lines of visual acuity at 1 year	370 per 1000	278 per 1000 (222 to 348)	RR: 0.75 (0.60 to 0.94)	⊕⊕⊕ moderate	-1 for imprecision as confidence intervals include both clinically important and clinically unimportant effects
Visual acuity change at 1 year Measured on the logMAR scale, range -1.3 to 1.3. Higher values represent worse visual acuity.	On average visual acuity improved by -0.23 logMAR units in the aflibercept group between the start of treatment and 1 year	Average change in visual acuity was 0.08 (0.05 to 0.11) logMAR units worse with ranibizumab compared with aflibercept		⊕⊕⊕ moderate	-1 for imprecision as confidence intervals include both clinically important and clinically unimportant effects
Central retinal thickness (CRT) change at 1 year The aim of treatment is to reduce central macular thickness so thinner is better.	On average CRT changed by -181 µm in the aflibercept group between the start of treatment and 1 year (became thinner)	Average change in CRT was 39 (2 to 76) µm more (thicker) with ranibizumab compared with aflibercept		⊕⊕ low	-1 for high heterogeneity in two direct comparisons and large predictive intervals -1 for imprecision
Quality of life at 1 year	No data available.				
All serious systemic adverse events at 1 to 2 years	345 per 1000	338 per 1000 (283 to 411)	RR 0.98 (0.82 to 1.19)	⊕⊕⊕⊕ high	
Arterial thromboembolic events at 1 to 2 years	60 per 1000	74 per 1000 (29 to 191)	RR 1.24 (0.48 to 3.19)	⊕ very low	Inconsistency between direct and indirect evidence (-1), and imprecise estimates (-2)
Death at 1 to 2 years	30 per 1000	35 per 1000 (11 to 108)	RR 1.16 (0.38 to 3.58)	⊕ very low	Inconsistency between direct and indirect evidence (-1), and imprecise estimates (-2)

The assumed risk in the aflibercept group was estimated as the row sum of the events divided by the row sum of the participants (eyes) for dichotomous variables, and as the (unweighted) median change of visual acuity or central retina thickness

The corresponding risk (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).

** The risk ratio was estimated from mixed (direct and indirect) comparisons.

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High-certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate-certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low-certainty: 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.

Very low-certainty: we are very uncertain about the estimate.

Table 3. Gain of 3 or more lines of visual acuity at 12 months: direct (upper-right triangle) and mixed (lower-left triangle) estimates

LASER	3.82 (2.61 to 5.58)	2.74 (1.34 to 5.61)			2.82 (1.82 to 4.38)	1.88 (1.31 to 2.70)	2.30 (1.74 to 3.03)	
3.66 (2.79 to 4.79)	AFLI	0.68 (0.52 to 0.90)			0.77 (0.59 to 0.99)			
2.47 (1.81 to 3.37)	0.68 (0.53 to 0.86)	BEVA			1.14 (0.88 to 1.48)			
1.70 (0.58 to 4.94)	0.46 (0.16 to 1.34)	0.69 (0.24 to 1.89)	PEGA					0.51 (0.30 to 0.89)
2.76 (2.12 to 3.59)	0.75 (0.60 to 0.94)	1.11 (0.87 to 1.43)	1.62 (0.58 to 4.57)	RANI			0.90 (0.67 to 1.21)	0.31 (0.13 to 0.76)
2.02 (1.46 to 2.81)	0.55 (0.37 to 0.82)	0.82 (0.54 to 1.24)	1.19 (0.40 to 3.58)	0.73 (0.51 to 1.06)	RANI-DL		1.10 (0.80 to 1.51)	
2.33 (1.81 to 3.00)	0.64 (0.47 to 0.86)	0.94 (0.68 to 1.31)	1.37 (0.47 to 3.99)	0.85 (0.65 to 1.09)	1.15 (0.85 to 1.56)	RANI-PL		
0.87 (0.35 to 2.17)	0.24 (0.10 to 0.59)	0.35 (0.14 to 0.87)	0.51 (0.30 to 0.89)	0.32 (0.13 to 0.76)	0.43 (0.17 to 1.11)	0.37 (0.15 to 0.93)	SHAM	

P value for overall inconsistency = 0.883 in the network meta-analysis.

Values in the table are risk ratios and 95% confidence intervals. Values in **bold** are ones where the 95% confidence intervals does not include 1 (null effect).

Table 4. Mean visual acuity change at 12 months: direct (upper-right triangle) and mixed (lower-left triangle) estimates

LASER	-0.20 (-0.24 to -0.17)	-0.20 (-0.28 to -0.12) ^a			-0.11 (-0.13 to -0.08)	-0.12 (-0.16 to -0.075)	-0.10 (-0.13 to -0.08)	
-0.20 (-0.22 to -0.17)	AFLI	0.07 (0.03 to 0.11)			0.04 (0.00 to 0.08)			
-0.12 (-0.15 to -0.09) ^a	0.08 (0.05 to 0.11)	BEVA			-0.02 (-0.05 to 0.01)			
0.01 (-0.09 to 0.07)	0.19 (0.11 to 0.27)	0.11 (0.04 to 0.19)	PEGA					0.08 (0.03 to 0.13)
-0.12 (-0.14 to -0.10)	0.08 (0.05 to 0.11)	0.00 (-0.02 to 0.03)	-0.11 (-0.19 to -0.04)	RANI			0.01 (-0.02 to 0.03)	0.23 (0.15 to 0.32)
-0.11 (-0.13 to -0.09)	0.08 (0.04 to 0.13)	0.01 (-0.04 to 0.06)	-0.11 (-0.19 to -0.02)	0.00 (-0.04 to 0.05)	RANI-DL		0.00 (-0.05 to 0.05)	
-0.11 (-0.14 to -0.08)	0.09 (0.06 to 0.12)	0.01 (-0.02 to 0.05)	-0.10 (-0.18 to -0.02)	0.01 (-0.01 to 0.03)	0.01 (-0.04 to 0.05)	RANI-PL		
0.08 (0.01 to 0.15)	0.28 (0.21 to 0.35)	0.20 (0.13 to 0.27)	0.09 (0.06 to 0.12)	0.20 (0.13 to 0.27)	0.20 (0.11 to 0.28)	0.19 (0.12 to 0.26)	SHAM	

^a P value for differences between direct and indirect estimates = 0.031 in the network meta-analysis.

P value for overall inconsistency = 0.665.

Table 5. Mean central retinal thickness change at 12 months: direct (upper-right triangle) and mixed (lower-left triangle) estimates

LASER	-119 (-143 to -95)	-44 (-82 to -5)	-71 (-120 to -22) ^ˆ	-35 (-62 to -8)	-64 (-103 to -25) ^{b*}		
-114 (-147 to -81)	AFLI	68 (43 to 94)	22 (-4 to 48)				
-46 (-78 to -14)	68 (29 to 108)	BEVA	-38 (-56 to -20)				132 (72 to 187)
-75 (-100 to -50)	39 (2 to 76)	-29 (-58 to -1)	RANI			-19 (-39 to 2) ^a	1470 (95 to 196)
-57 (-111 to -2)	57 (-6 to 120)	-11 (-73 to 51)	18 (-40 to 76)	RANI-DL	6 (-22 to 34)		
-72.90 (-103 to -42) ^b	41 (-2 to 84)	-27 (-68 to 13)	2 (-31 to 35) ^a	-16 (-71 to 38)	RANI-PL		
77 (18 to 137)	191 (127 to 256)	123 (67 to 179)	153 (97 to 208)	134 (55 to 213)	150 (87 to 214)		SHAM

^a P value for differences between direct and indirect estimates = 0.003.

^b P value for differences between direct and indirect estimates = 0.044.

* P value for heterogeneity = 0.002; I² = 80% in the direct meta-analysis.

^ˆ P value for heterogeneity = 0.000; I² = 91% in the direct meta-analysis.

P value for overall inconsistency = 0.209 in the network meta-analysis.

Table 7. All serious systemic adverse events (longest available follow-up)

CONTROL	0.95 (0.75 to 1.20)	1.29 (0.43 to 3.84)	1.02 (0.67 to 1.53)	0.98 (0.76 to 1.25)
0.98 (0.83 to 1.16)	AFLI	0.95 (0.75 to 1.20)		1.04 (0.83 to 1.32)
0.93 (0.73 to 1.19)	0.95 (0.76 to 1.18)	BEVA		0.96 (0.77 to 1.20)
1.02 (0.64 to 1.64)	1.04 (0.63 to 1.72)	1.09 (0.64 to 1.86)	PEGA	
0.97 (0.80 to 1.17)	0.98 (0.82 to 1.19)	1.04 (0.84 to 1.28)	0.95 (0.57 to 1.58)	RANI

P value for overall inconsistency = 0.859.

Table 8. Antiplatelet Trialists Collaboration arterial thromboembolic events at the longest available follow-up

CONTROL	1.50 (0.81 to 2.79)	0.92 (0.17 to 5.12)	0.78 (0.31 to 1.97)	0.64 (0.38 to 1.07)
0.88 (0.37 to 2.13)	AFLI	1.46 (0.71 to 2.98)		2.26 (1.15 to 4.23) ^a
0.94 (0.33 to 2.66)	1.06 (0.36 to 3.11)	BEVA		1.51 (0.85 to 2.69)
0.79 (0.20 to 3.02)	0.89 (0.18 to 4.43)	0.83 (0.15 to 4.61)	PEGA	
1.09 (0.52 to 2.29)	1.24 (0.48 to 3.19) ^a	1.17 (0.43 to 3.13)	1.17 (0.43 to 3.16)	RANI

^a P value for differences between direct and indirect estimates = 0.002.

P value for overall inconsistency = 0.274 in the network meta-analysis.

Table 9. All-cause mortality at the longest available follow-up

CONTROL	1.69 (0.30 to 9.42) ^a	0.95 (0.06 to 14.85)	0.82 (0.25 to 2.65)	0.64 (0.32 to 1.25) ^d
1.01 (0.34 to 3.03) ^a	AFLI	2.67 (0.97 to 7.37) ^b		2.26 (0.80 to 6.40) ^c
1.61 (0.45 to 5.69)	1.59 (0.43 to 5.94) ^b	BEVA		0.85 (0.40 to 1.83)
0.81 (0.16 to 4.03)	0.81 (0.12 to 5.62)	0.51(0.07 to 3.90)	PEGA	
0.90 (0.40 to 2.01)	1.16 (0.38 to 3.58) ^c	0.73 (0.22 to 2.37)	1.44 (0.24 to 8.48)	RANI

^a P value for differences between direct and indirect estimates = 0.011.

^b P value for differences between direct and indirect estimates = 0.030.

^c P value for differences between direct and indirect estimates = 0.015.

^d P value for differences between direct and indirect estimates = 0.022.

P value for overall inconsistency = 0.087 in the network meta-analysis.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is moderate-certainty evidence that aflibercept confers some advantage in improving visual function over ranibizumab and bevacizumab in people with DMO at one year. An anatomic benefit was found with ranibizumab over bevacizumab (low-certainty evidence), but there was little difference on functional outcomes (low- and moderate-certainty evidence). Relative effects among anti-VEGF drugs at two years are less well known, since most studies did not maintain randomisation after one year or were short term. A single large publicly-funded trial found no differences in visual outcomes among these drugs at two years. Evidence from RCTs may not apply to real-world practice, where people in need of antiangiogenic treatment are often under-treated and under-monitored.

We found no signals of differences in safety between the three antiangiogenic drugs that are currently available to treat DMO, particularly for a summary outcome measure such as the sum of all SSAEs (high- or moderate-certainty evidence). However, our estimates were imprecise regarding arterial thromboembolic events and all-cause death (very low-certainty evidence).

Kommentare zum Review

Im Cochrane Review wurde auch Bevacizumab untersucht, für das im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung vorliegt.

3.3 Systematische Reviews

Low A et al., 2019 [5].

Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis

siehe auch: Pham B et al. 2019 [8].

Fragestellung

We conducted a systematic review to compare the effects of aflibercept, bevacizumab and ranibizumab on best-corrected visual acuity (BCVA) changes, quality of life and ocular or systemic adverse events in patients with neovascular age-related macular degeneration (NVAMD), diabetic macular oedema (DME) and central or branch retinal vein occlusion (RVO).

Methodik

Population:

- adults with NVAMD, DME or RVO

Intervention / Komparator:

- comparison of at least two anti-VEGF agents (aflibercept, bevacizumab or ranibizumab)

Endpunkte:

- visual acuity
- functional status
- quality of life
- systemic adverse events
- ocular harms
- cost-effectiveness

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid MEDLINE, PubMed, Elsevier EMBASE, Ovid EMB Reviews, trial registries and regulatory agency websites from database inception to 6 February 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool
- After group discussion, we classified the overall strength of evidence for each outcome as high, moderate, low or insufficient using an established method that considers study limitations, directness, consistency, precision, reporting bias and applicability of the evidence.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three trials included patients with DME (eine Studie enthält u. a. Untersuchungen zu Aflibercept vs Ranibizumab; die anderen Studien enthalten ausschließlich Untersuchungen zu Aflibercept vs Bevacizumab bzw. zu Bevacizumab vs Ranibizumab)

Charakteristika der Population:

Trial; Author year <ul style="list-style-type: none"> • ROB • Population; mean age, % male, mean baseline BCVA • No. randomized • Length of follow-up • Country • Other notes 	Interventions (no. per group) <ul style="list-style-type: none"> • Treatment schedule
DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) Protocol T; Wells 2016 ^{31,32,44} <ul style="list-style-type: none"> • Low ROB • DME involving the macular center; 60.6 years (SD 10), 54% male, 64.8 letters (SD 11.3) • 660 (578 analyzed at 24 months) • 24 months • U.S. 	Group 1: Aflibercept 2.0 mg PRN (n=224) Group 2: Bevacizumab 1.25 mg PRN (n=218) Group 3: Ranibizumab 0.3 mg PRN (n=218) <ul style="list-style-type: none"> • Schedule: Both groups injected every 4 weeks unless visual acuity was 20/20 or better, CST was below the eligibility threshold, and no improvement or worsening observed in response to 2 consecutive injections. • Patients also received focal/grid laser photocoagulation starting at 6-months if DME persisted.

Qualität der Studien:

Trial; Author year	Sequence generation: Was the allocation sequence adequately generated?	Allocation concealment: Was allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study?	Incomplete outcome data: Were incomplete outcome data adequately addressed?	Selective outcome reporting: Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?	Other sources of bias: Was the study apparently free of other problems that could put it at a high risk of bias?	Overall assessment: Low/Unclear/High
DRCR.net (Protocol T); Wells 2016 ^{31,32}	Yes: performed at the DRCR.net study website (computer-generated) in permuted blocks and with stratification according to study site and visual acuity in the study eye.	Yes: central randomization at the DRCR.net study website.	Assessors: Yes. Participants and providers: Yes.	Yes: 7% lost to follow up (similar between groups). Primary analysis used ITT; used Markov chain Monte Carlo method of multiple imputation to impute missing data (sensitivity analyses with different approaches for handling missing data produced similar results). There was no imputation for missing data in secondary analyses.	Yes: all outcomes pre-specified in the protocol are reported.	Yes	Low

31 Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123:1351–9.

32 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193–203.

Studienergebnisse:

Outcome	No. studies (N=total randomised)	Summary of findings: Combined summary estimate (95% CI)	Strength of evidence*	Comments
Aflibercept vs Ranibizumab				
Mean BCVA change†	1 RCT (n=442) ▶ 1 low ROB	Small benefit with aflibercept over the short term. The difference was small but statistically significant at 12 months (2.1 letters (95% CI 0.1 to 4.2), p=0.034; in subgroup with lower baseline BCVA, 4.7 letters (95% CI 1.4 to 8.0), p=0.003). No difference found between groups by 24 months.	Low	One trial showed no clinically important difference between drugs over the short or long term, including in the subgroup with worse visual acuity at baseline.
≥15 letter gain	1 RCT (n=442) ▶ 1 low ROB	No significant differences in overall population, but subgroup with lower baseline BCVA saw greater relative benefit with aflibercept over the short (p=0.008) but not long term.	Low	
Ocular AEs	1 RCT (n=442) ▶ 1 low ROB	No difference. Low rates of most serious ocular AEs. Endophthalmitis: no occurrences. Vitreous haemorrhage and elevated intraocular pressure were more common.	Low	
Systemic AEs	1 RCT (n=442) ▶ 1 low ROB	Higher rates of AEs in ranibizumab arm at 24 months: 5.4% vs 11.9% (p=0.047). Rates of other events were high, likely due to poor baseline health, but no differences found between groups.	Low	

*Based on the consistency, coherence, applicability of the body of evidence and internal validity of individual studies. The strength of evidence is classified as follows (details in online supplementary appendix 3): • High = Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. • Moderate = Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. • Low = 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. • Insufficient = Any estimate of effect is very uncertain.
†The minimal clinically important difference in mean BCVA change was defined as a difference of ≥5 letters between drugs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found that aflibercept, bevacizumab and ranibizumab had comparable effects on visual acuity and similar rates of ocular and systemic harms. Because the agents had similar effectiveness and safety profiles but had marked differences in price, repackaged bevacizumab was found to be the most cost-effective drug. Clinicians should also consider factors such as patient preference, individual treatment response, convenience of dosing and evolving regulatory standards when choosing among these three anti-VEGF agents.

Kommentare zum Review

Im systematischen Review wurde auch Bevacizumab untersucht, für das im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung vorliegt. Es wurden nur Ergebnisse zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen extrahiert. Das Fazit der Autorinnen und Autoren des systematischen Reviews bezieht sich auf alle darin eingeschlossenen Primärstudien.

He Y et al., 2018 [3].

A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema

Fragestellung

This meta-analysis evaluated the effectiveness and safety of dexamethasone (DEX) implant and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment for diabetic macular edema (DME).

Methodik

Population:

- Patients with DME

Intervention / Komparator:

- the DEX implant (Ozurdex) was included as an intervention; there was a comparison between the DEX implant (Ozurdex®) and anti-VEGF

Endpunkte:

- Primary outcomes:
 - mean BCVA and mean improvement from baseline in BCVA [time points: baseline, 6 months, and 12 months]. BCVA was obtained using the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).
- Secondary outcomes:
 - mean CST and mean change from baseline in CST or foveal thickness, and central macular thickness (CMT) was demonstrated on optical coherence tomography (OCT) [time points: baseline, 6 months, and 12 months].
- Additional outcomes:
 - Total number of serious adverse events (SAEs) at the end of each study; elevation of intraocular pressure (IOP>21 mmHg, required glaucoma agents for IOP control, or IOP elevation by at least 5 mmHg from baseline at any follow-up visit; the number of cataracts; mean number of intravitreal injections

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, clinicaltrials.gov, and the Cochrane Library, up to August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane Collaboration's tool was applied to assess the risk of bias in each study based on the Cochrane Handbook

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Four studies comprising 521 study eyes were used in our meta-analysis (1 study: DEX vs. IVR [Allergan 2015]; 3 studies: DEX vs. IVB)

Charakteristika der Population:

Study	Place	Conditions	Participants numbers	Interventions details	Total number of treatments	Age (years)	Female sex, no. (%)	BCVA at baseline	CST/CMT (µm) at baseline	Follow-up duration (months)
Gillies et al. 2014 < The BEVORDEX Study> [23]	Australia	DR	DEX: 46 IVB: 42	DEX: 0.7 mg every 16 weeks + PRN IVB: 0.5 mg every 4 weeks + PRN	DEX: 2.7 IVB: 8.6	DEX: 61.4 ± 9.0 IVB: 62.2 ± 10.5 (<i>P</i> = 0.71)	DEX: 16 (35%) IVB: 16 (38%) (<i>P</i> = 0.83)	DEX: 55.5 ± 12.5 IVB: 56.3 ± 11.9 (<i>P</i> = 0.75)	DEX: 474.3 ± 95.9 IVB: 503 ± 140.9 (<i>P</i> = 0.38)	12
Allergan 2015 [27]	Multiple countries: Belgium, Denmark, France, Germany, Israel, Italy, Netherlands, Portugal, South Africa, Spain, United Kingdom, United States	DR	DEX: 181 IVR: 182	DEX: 0.7 mg on Day 1, Month 5, and Month 10 IVR: 0.5 mg into the study eye on Day 1. Patients may receive additional injections on a monthly basis, as needed, for disease progression	NA	NA	DEX: 69 (38%) IVR: 66 (36%)	DEX: 60.2 ± 9.74 IVR: 60.4 ± 9.34	DEX: 465.1 ± 136.09 IVR: 471.2 ± 139.51	12
Shah et al. 2016 [24]	Indiana, United States	DR	DEX: 27 IVB: 23	DEX: 0.7 mg given every 3 months over 6 month period with a maximum of 3 injections IVB: 1.25 mg given monthly during a 6 month period	DEX: 2.7 ± 0.5 IVB: 7.0 ± 0.2 (<i>P</i> < 0.001)	DEX: 65 ± 11 (56%) IVB: 61 ± 9 (44%) (<i>P</i> = 0.209)	DEX: 15 (56%) IVB: 10 (44%) (<i>P</i> = 0.571)	DEX: 59 ± 12 IVB: 59 ± 13 (<i>P</i> = 0.770)	DEX: 458 ± 100 IVB: 485 ± 122 (<i>P</i> = 0.508)	7
Gallemore et al. 2017 [26]	California, United States	DR	DEX: 10 IVB: 10	DEX: Ozurdex, 0.7 mg given at initial visit and at month 4 (visit 5) IVB: 1.25 mg given at initial visit and Q1 month for a total of 5 treatments	NA	DEX: 63.9 ± 1.8 IVB: 61.2 ± 2.9	DEX: 5 (50%) IVB: 3 (30%)	DEX: 67.8 ± 3.8 IVB: 71.9 ± 2.9	DEX: 385.9 ± 43.0 IVB: 341.5 ± 11.3	6

NA not available, PRN pro re nata

Allergan: Safety and efficacy study of dexamethasone versus ranibizumab in patients with diabetic macular edema. 2015. January 29, 2015 edition: ClinicalTrials.gov.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection 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
Allergan 2015	+	+	-	+	+	+	?

Studienergebnisse:

- mean change in BCVA and the associated 95% CI, comparing DEX with Anti-VEGF treatment at 12 months

Study or Subgroup	DEX			Anti- VEGF			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Allergan 2015	4.34	7.34	181	7.6	6.74	182	93.3%	-3.26 [-4.71, -1.81]

- mean change in CST and the associated 95% CI, comparing DEX with Anti-VEGF treatment at 12 months

Study or Subgroup	DEX			Anti- VEGF			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Allergan 2015	-173.9	129.64	163	-163.5	161.34	166	57.2%	-10.40 [-42.00, 21.20]

- total serious adverse events

Study or Subgroup	DEX		Anti- VEGF		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Allergan 2015	40	181	41	182	80.7%	0.98 [0.67, 1.44]

- elevation of IOP

Study or Subgroup	DEX		Anti- VEGF		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Allergan 2015	65	181	12	182	46.9%	5.45 [3.05, 9.73]

- adverse events: cataract

<u>Study or Subgroup</u>	<u>DEX</u>		<u>Anti- VEGF</u>		<u>Weight</u>	<u>Risk Ratio</u> <u>M-H, Random, 95% CI</u>
	<u>Events</u>	<u>Total</u>	<u>Events</u>	<u>Total</u>		
Allergan 2015	28	181	8	182	53.9%	3.52 [1.65, 7.51]

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, this meta-analysis of data from four randomized clinical trials revealed that despite some ocular adverse events, DEX-treated eyes had relatively superior anatomic outcomes compared with anti-VEGF, and showed similar rates of vision improvement, while requiring fewer injections, especially in pseudophakic patients. However, considering for the restrictions of indications, the DEX implant may not be recommended as a first-line therapy for DME.

In the future, randomization of these treatments would allow a definite conclusion about whether switching to a DEX implant is more beneficial rather than anti-VEGF treatment. Additionally, new treatments (monotherapy or combined therapy) should be investigated to optimize clinical efficacy and reduce side-effects.

Kommentare zum Review

Im systematischen Review wurde auch Bevacizumab untersucht, für das im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung vorliegt. Es wurden nur Ergebnisse zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen extrahiert. Das Fazit der Autorinnen und Autoren des systematischen Reviews bezieht sich auf alle darin eingeschlossenen Primärstudien.

Nguyen CL et al., 2018 [7].

Aflibercept for diabetic macular oedema: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

To evaluate the relative efficacy and safety of aflibercept for treatment of diabetic macular oedema (DMO).

Methodik

Population:

- patients with DR and clinically significant macular oedema (CSMO)

Intervention:

- aflibercept

Komparator:

- another treatment

Endpunkte:

- proportion of patients with at least 15 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters (equivalent to 3 ETDRS lines or 0.3 logMAR) of gain or loss after one year or two years

- mean change in best corrected visual acuity (BCVA), and mean reduction in central macular thickness (CMT) after one year or two years
- Safety was assessed as the proportions of patients with death, thromboembolic events, and any systemic or ocular serious adverse event after one year or two years

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL (The Cochrane Library 2017, Issue 4), Ovid MEDLINE, EMBASE, the Meta Register of Controlled Trials (mRCT), ClinicalTrials.gov, and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); the final search was conducted on November 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 4 studies were included. One study compared aflibercept with bevacizumab and ranibizumab for centre-involved DMO [18-19]. As this was the only study comparing aflibercept with other anti-VEGF agents and there was no photocoagulation control arm, it was excluded from the Meta-analysis. Three trials compared aflibercept with control with up to 148wk of follow up. Meta-analysis was conducted on the trials at follow up of 1 and 2y [26]. In total, there were four RCTs included in this study. Three of these trials were included in the Meta-analysis, and comprised a total of 661 patients: 331 patients in the aflibercept group and 330 patients in the photocoagulation group.

Charakteristika der Population:

Study	Location	Comparator intervention	Follow up (wk)	n	Mean age (y)
DA VINCI 2012	United States, Canada, Austria	Laser photocoagulation	52	45/44 ^a	61/64 ^a
DRCRN 2016	United States	Bevacizumab 1.25 mg, Ranibizumab 0.3 mg	104	208/206/206 ^b	61/62/59 ^b
VISTA 2015	United States	Laser photocoagulation	148	151/154 ^a	63/62 ^a
VIVID 2015	Europe, Japan, Australia	Laser photocoagulation	148	135/132 ^a	64/64 ^a

^aAflibercept group/laser photocoagulation group; ^bAflibercept group/bevacizumab group/ranibizumab group.

Qualität der Studien:

- + Low risk
- ? Unclear risk

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection 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
DA VINCI 2012	+	+	?	?	+	+	+
DRCRN 2016	+	?	?	+	+	+	+
VISTA 2015	?	?	+	?	+	+	+
VIVID 2015	?	?	+	?	+	+	+

Studienergebnisse:

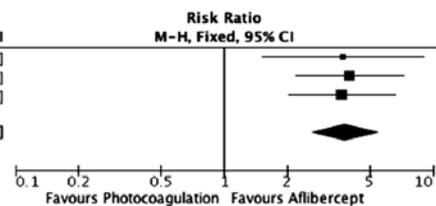
Die Ergebnisse der Studie DRCRN 2016 (d.h. der Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab) können dem systematischen Review von Low et al. (2017) entnommen werden.

Aflibercept vs. Photocoagulation

- gains of 3 or more lines of visual acuity from baseline as measured on a logMAR chart

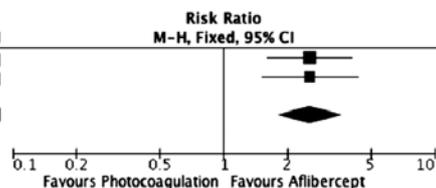
Gained ≥ 3 lines of visual acuity by 1 year

Study or Subgroup	Aflibercept		Photocoagulation		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	
DA VINCI 2012	19	45	5	44	17.4%	3.72	[1.52, 9.08]
VISTA 2015	47	151	12	154	40.9%	3.99	[2.21, 7.23]
VIVID 2015	45	135	12	132	41.7%	3.67	[2.03, 6.61]
Total (95% CI)		331		330	100.0%	3.81	[2.61, 5.56]
Total events		111	29				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.04$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.98$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 6.92$ ($P < 0.00001$)							



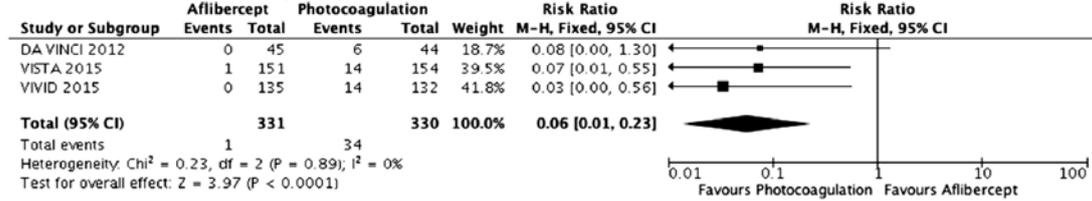
Gained ≥ 3 lines of visual acuity by 2 years

Study or Subgroup	Aflibercept		Photocoagulation		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	
VISTA 2015	50	151	20	154	55.0%	2.55	[1.60, 4.07]
VIVID 2015	42	135	16	132	45.0%	2.57	[1.52, 4.33]
Total (95% CI)		286		286	100.0%	2.56	[1.80, 3.62]
Total events		92	36				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.00$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.99$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 5.28$ ($P < 0.00001$)							

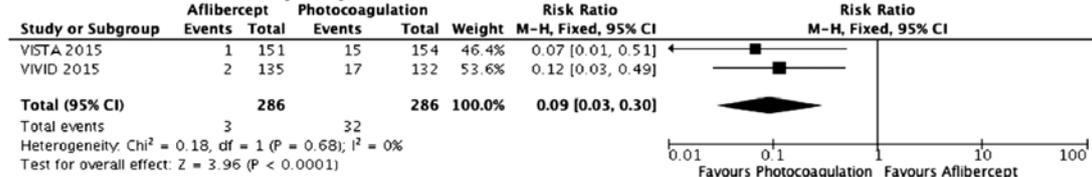


- loss of 3 or more lines of visual acuity from baseline as measured on a logMAR chart

Loss of ≥ 3 lines of visual acuity at 1 year

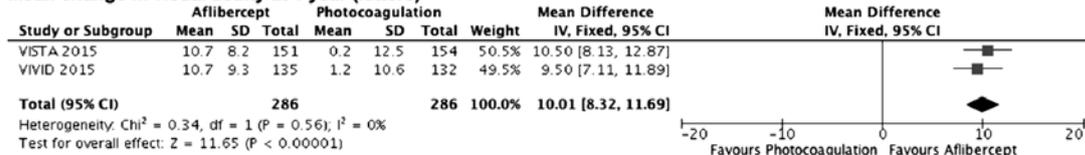


Loss of ≥ 3 lines of visual acuity at 2 years

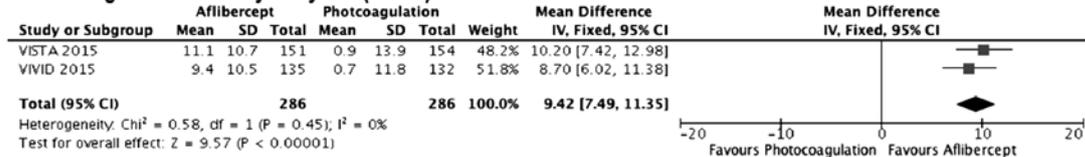


- changes from baseline to follow up best corrected visual acuity (in letters)

Mean change in visual acuity at 1 year (letters)

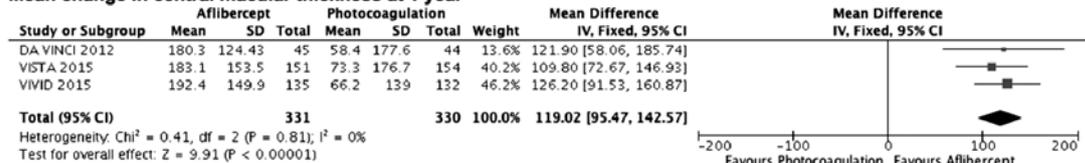


Mean change in visual acuity at 2 years (letters)

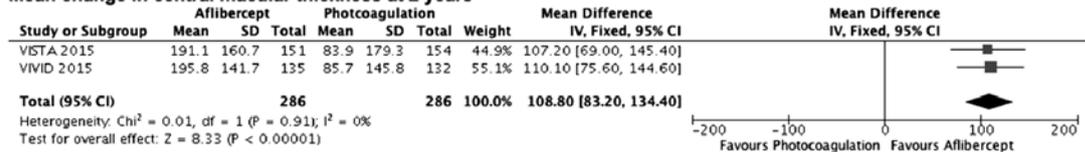


- changes from baseline to follow up central macular thickness

Mean change in central macular thickness at 1 year

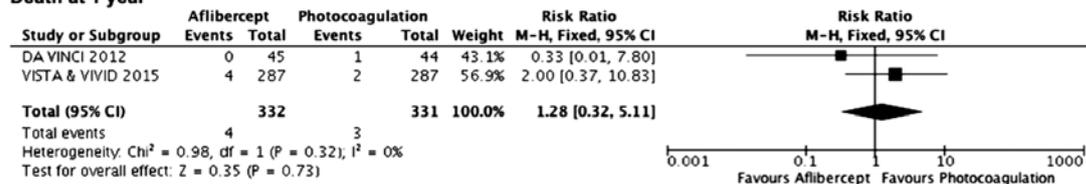


Mean change in central macular thickness at 2 years

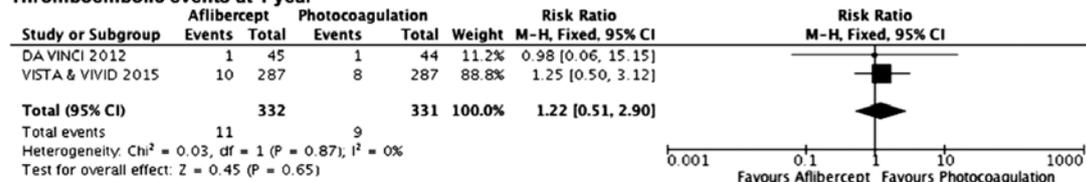


- serious adverse events

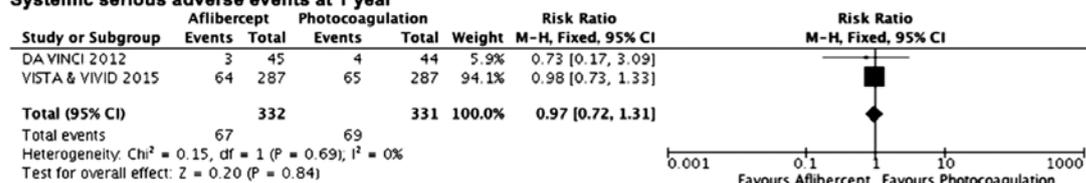
Death at 1 year



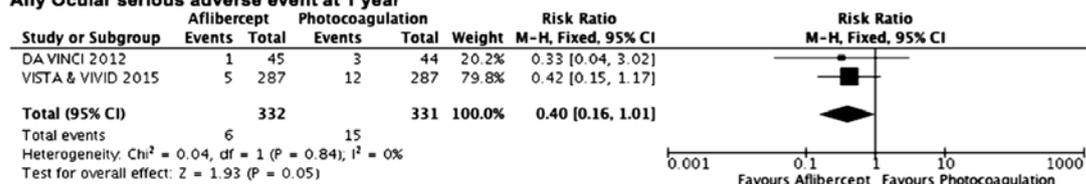
Thromboembolic events at 1 year



Systemic serious adverse events at 1 year



Any Ocular serious adverse event at 1 year



Anmerkung/Fazit der Autoren

This Meta-analysis confirms the comparable safety and superior efficacy of aflibercept over photocoagulation for patients with DMO. It also highlights the need for further comparative trials of anti-VEGF agents and investigations assessing treatment effects in the real world.

Kommentare zum Review

Die Ergebnisse der Studie DRCRN 2016 (d. h. der Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab) können dem systematischen Review von Low et al. (2019) entnommen werden.

Qian TW et al., 2017 [9].

Efficiency and safety of laser photocoagulation with or without intravitreal ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To compare the therapeutic effect and safety of laser photocoagulation along with intravitreal ranibizumab (IVR) versus laser therapy in treatment of diabetic macular edema (DME)

Methodik

Population:

- adult participants (minimum age of 18y) with any type of DME of any sex and race

Intervention:

- IVR + laser treatment

Komparator:

- laser photocoagulation alone

Endpunkte:

- best-corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov were searched for patients from January 2010 to March 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six RCTs with a total of 2069 patients with DME were included in Meta-analysis

Charakteristika der Population:

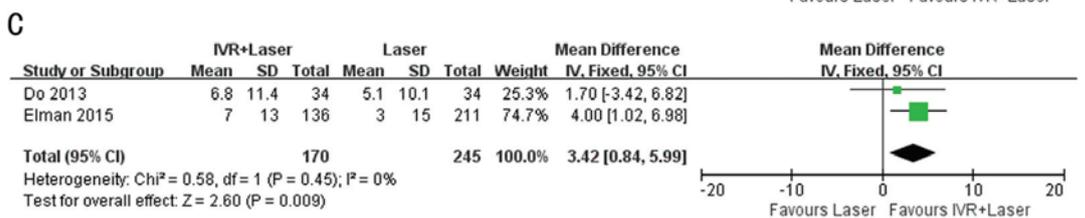
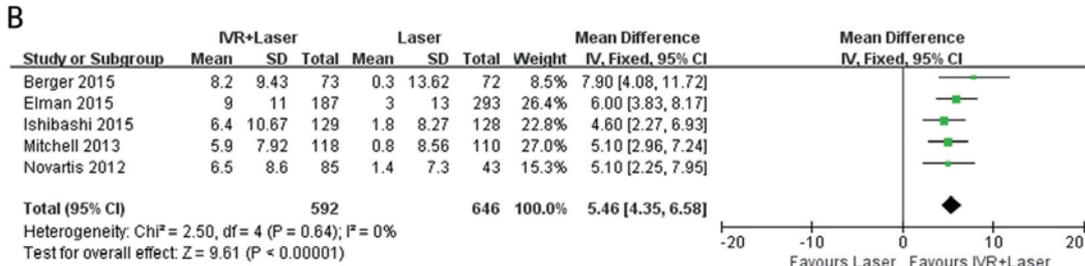
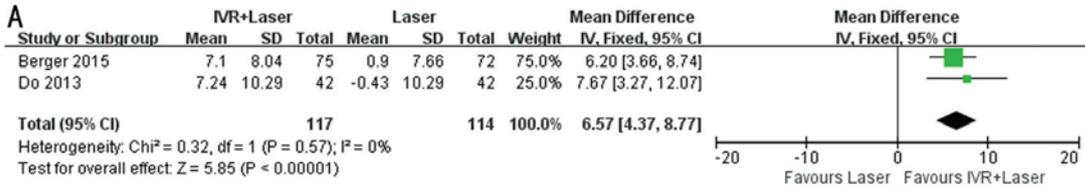
Trials (first author, year)	Location	Design	Treatment group (patients, <i>n</i>)	Age (mean years)	Gender male, <i>n</i> (%)	Follow-up (mo)
Berger A ^[16] , 2015	Canada	RCT	IVR (75)	61.5	42 (56.0)	3, 6, 9, 12
			IVR+laser (73)	60.8	47 (64.4)	
			Laser (72)	62.8	43 (59.7)	
Elman MJ ^[20] , 2015	United States	RCT	IVR+deferred (≥ 24 wk) laser (188)	64	110 (58.5)	12, 24, 36, 60
			IVR+prompt laser (187)	62	102 (54.5)	
			Prompt laser (293)	63	170 (58.0)	
			Triamcinolone+prompt laser (186)	62	100 (53.8)	
Ishibashi T ^[21] , 2015	East Asia	RCT	IVR (133)	60.7	81 (60.9)	12
			IVR+laser (132)	61.2	67 (50.8)	
			Laser (131)	61.5	75 (57.3)	
Mitchell P ^[23] , 2013	Europe, Australia, Canada, Turkey	RCT	IVR (116)	62.9	73 (62.9)	12
			IVR+laser (118)	64.0	70 (59.3)	
			Laser (111)	63.5	58 (52.3)	
Do DV ^[26] , 2013	United States	RCT	IVR (42)	62	13 (31.0)	6, 12, 18, 24, 36
			IVR+laser (42)	62	19 (45.2)	
			Laser (42)	62	20 (47.6)	
Novartis ^[27] , 2012	Germany	RCT	IVR+laser (85)	63.5	53 (62.4)	12
			Laser (43)	63.5	27 (62.8)	

Qualität der Studien:

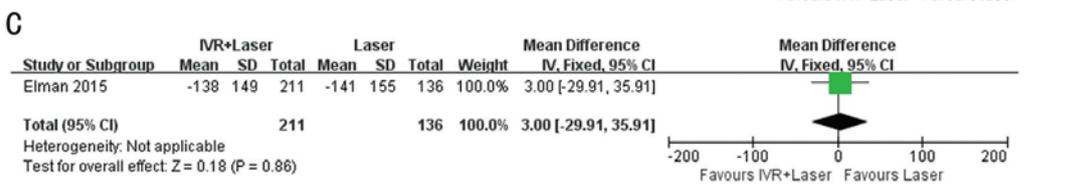
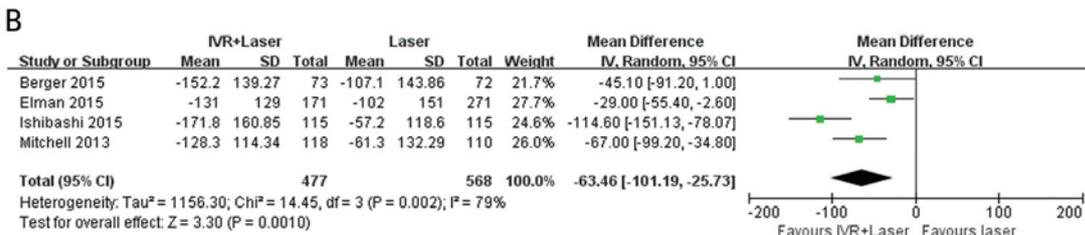
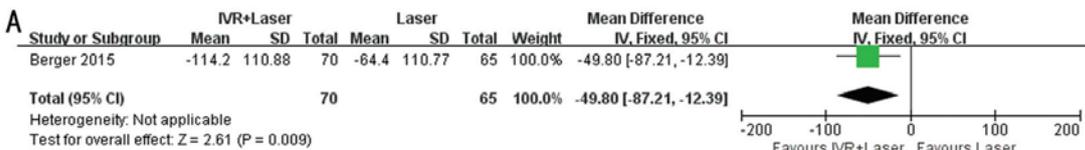
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Berger 2015	+	+	-	+	+	+	+
Do 2013	?	?	?	?	+	+	+
Elman 2015	+	?	+	+	+	+	+
Ishibashi 2015	?	?	+	+	+	+	+
Mitchell 2013	+	+	+	+	+	+	+
Novartis 2012	?	?	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

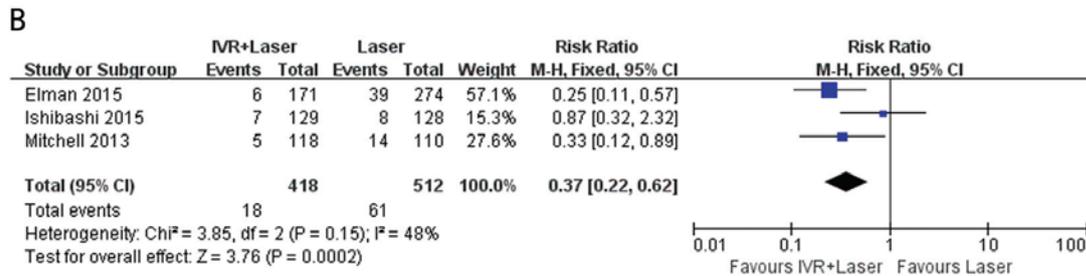
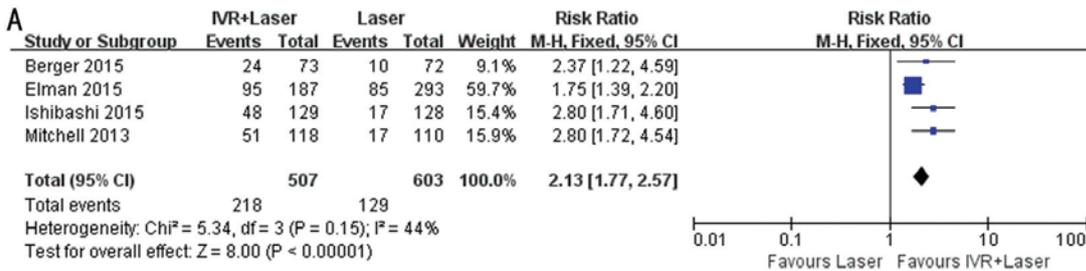
- The mean change in BCVA from baseline of each study (A: 6mo; B: 12mo; C: 24mo)



- CRT (A: 6mo; B: 12mo; C: 24mo)



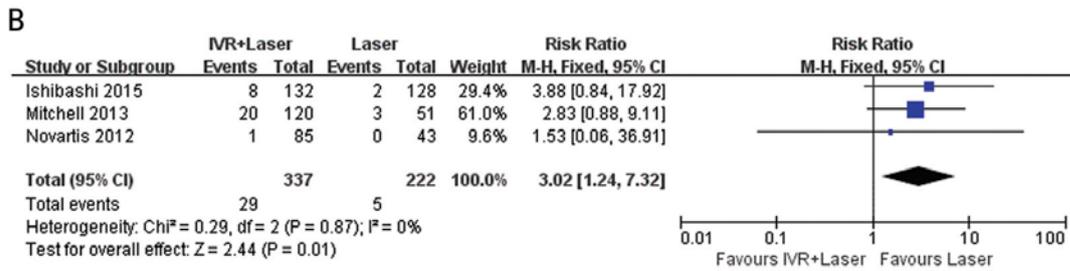
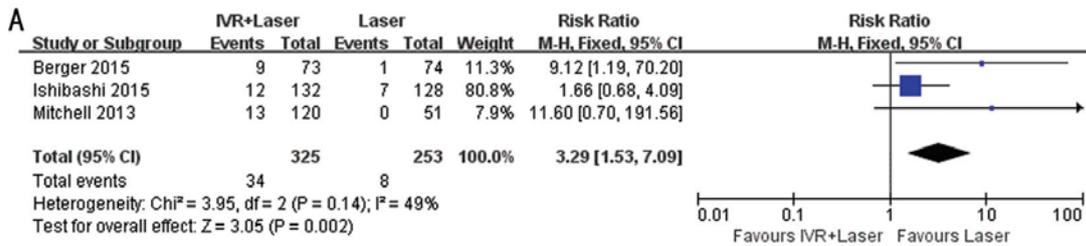
- proportion of the patients with at least 10 letters improvement at 12mo



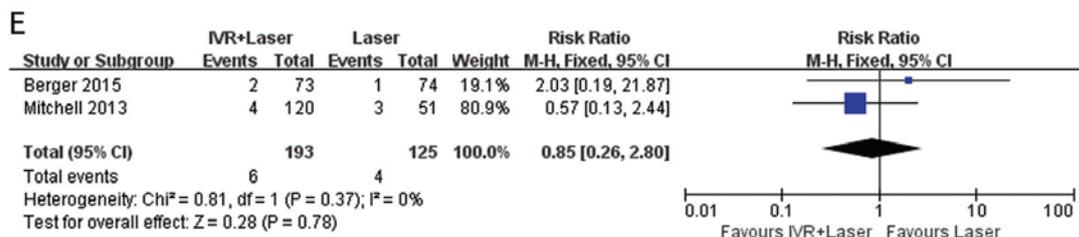
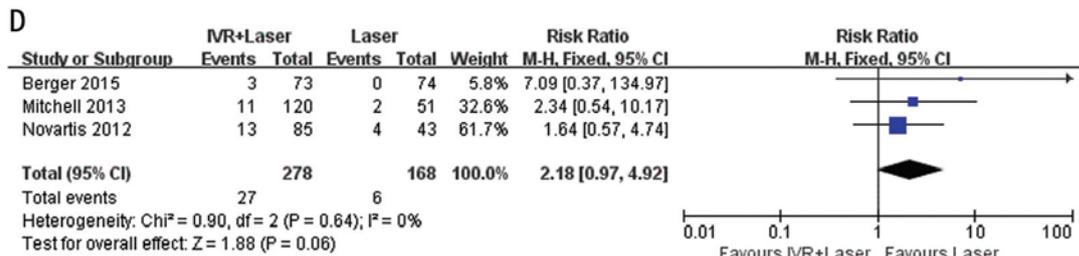
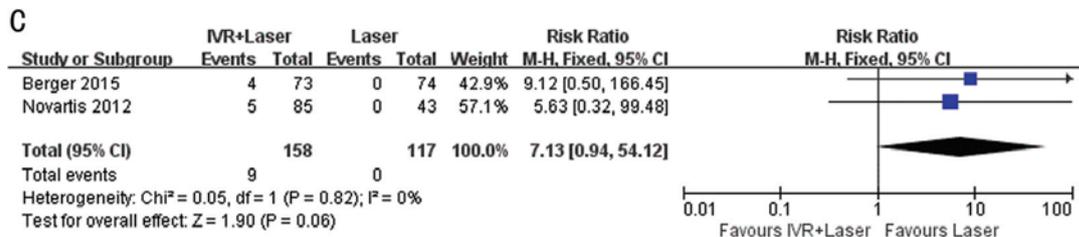
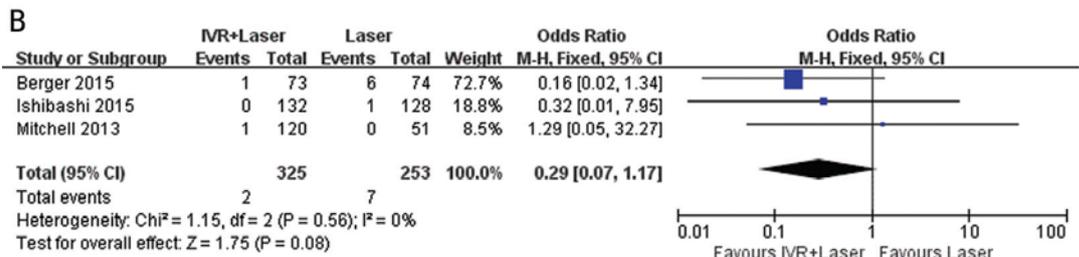
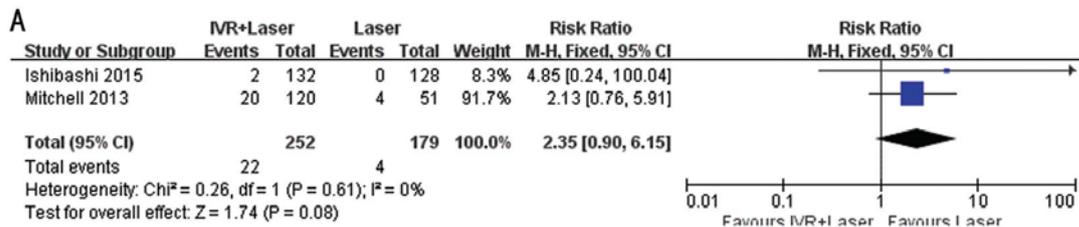
- Main ocular adverse events and nonocular adverse events

Adverse events	Berger <i>et al</i> ^[16] , 2015		Ishibashi <i>et al</i> ^[21] , 2015		Mitchell <i>et al</i> ^[23] , 2013		Novartis ^[27] , 2012	
	IVR+Laser	Laser	IVR+Laser	Laser	IVR+Laser	Laser	IVR+Laser	Laser
Total	73	74	132	128	120	51	85	43
Serious adverse events	9	5	22	19	43	7	14	5
Ocular adverse events								
Cataract (study eye)			2	0	20	4		
Retinal detachment (study eye)			1	0				
Conjunctival hemorrhage (study eye)	9	1	12	7	13	0		
Vitreous hemorrhage (study eye)	1	6	0	1	1	0		
Eye irritation (study eye)	4	0					5	0
Eye pain (study eye)	3	0			11	2	13	4
Dry eye (study eye)	2	1			4	3		
Diabetic retinal edema (fellow eye)			8	2	20	3	1	0
Nonocular adverse events								
Cardiovascular disorders	1	3	4	1	10	2	1	2
Infections and infestations	7	5	18	12	42	18	15	6
Metabolism and nutrition disorders	2	1	0	4			4	1
Vascular disorders	2	5	8	6	15	6	8	4

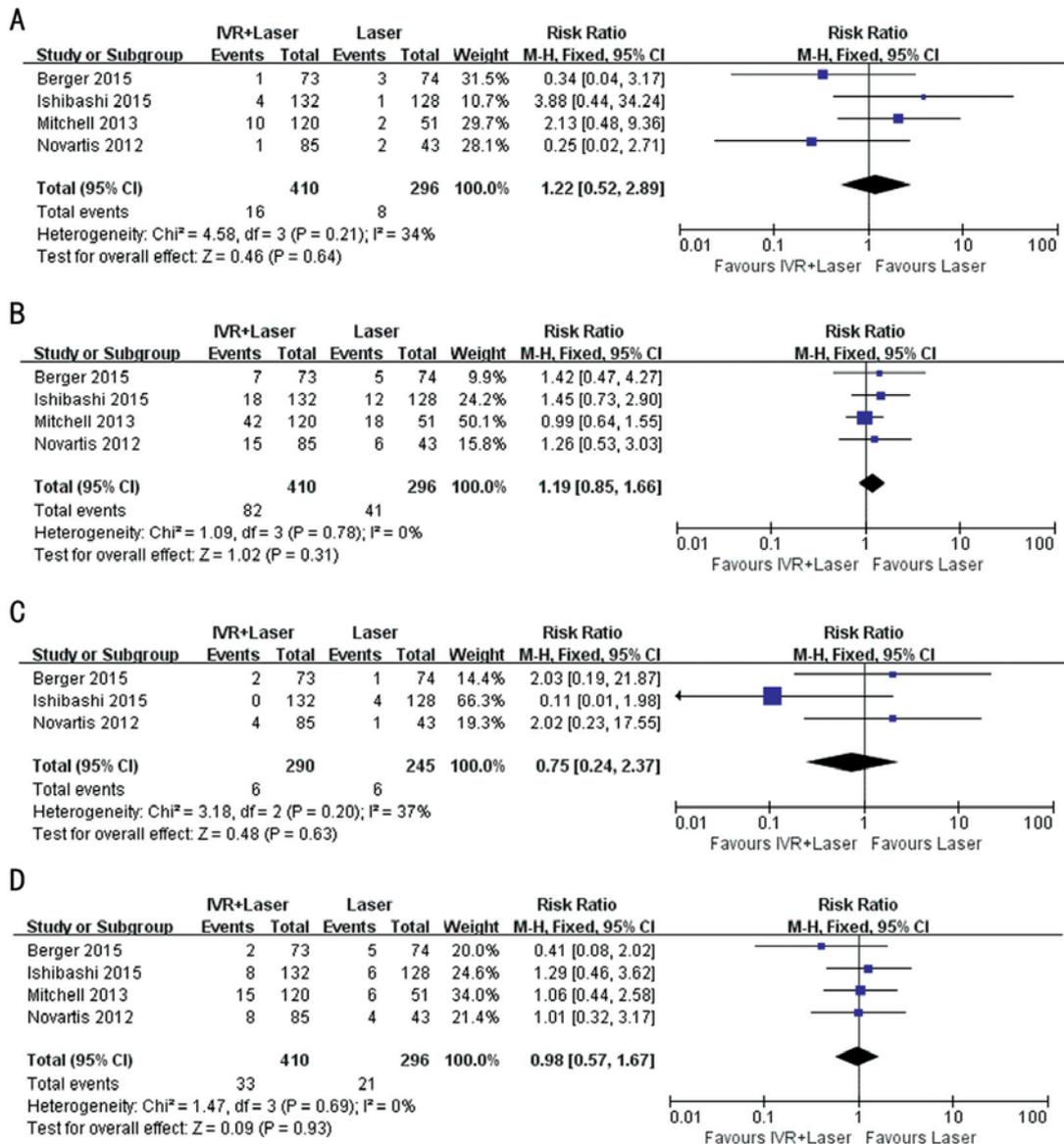
- Meta-analysis with statistically significant difference between IVR+laser and laser group in the RR (A: Conjunctival hemorrhage; B: Diabetic retinal edema)



- Comparison between IVR+laser versus laser for the incidence of five ocular adverse events in patients with DME (A: Cataract; B: Vitreous hemorrhage; C: Eye irritation; D: Eye pain; E: Dry eye)



- Comparison between IVR+laser versus laser for the incidence of four non-ocular adverse events in patients with DME (A: Cardiovascular disorders; B: Infections and infestations; C: Metabolism and nutrition disorders; D: Vascular disorders)



Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of our analysis show that IVR+laser has better availability in functional (improving BCVA) and anatomic (reducing CRT) outcomes than laser monotherapy for the treatment of DME. However, the patients who received the treatment of IVR+laser may get a higher risk of suffering from conjunctival hemorrhage (study eye) and diabetic retinal edema (fellow eye).

3.4 Leitlinien

AOA Evidence-Based Optometry Guideline Development Group, 2019 [1].

American Optometric Association (AOA)

Eye care of the patient with diabetes mellitus, second edition

Zielsetzung/Fragestellung

The objectives of this Guideline are to assist doctors of optometry in achieving the following:

[...]

- Preservation of vision by reducing the risk of vision loss in persons with diabetes through timely diagnosis, intervention, determination of need for future evaluation, and appropriate referral
- Improvement in the quality of care rendered to persons with diabetes

[...]

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- 1976 through January 2019 using the following electronic databases:
 - American Diabetes Association
 - Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics
 - Cochrane Library
 - Diabetes Care
 - Google Scholar
 - Healthy People 2020
 - Investigative Ophthalmology and Visual Science
 - JAMA Ophthalmology
 - Medline Plus
 - National Eye Institute
 - PLoS One
 - PubMed
 - Retina

LoE / GoR

The following table provides the grading system used in this guideline for rating evidence-based clinical statements. Grades are provided for both quality of the evidence and strength of clinical recommendations.

Key to Quality of Evidence and Strength of Clinical Recommendation Grading	
Quality of Evidence Levels	
Grade	Study Type
A	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-Analysis • Systematic Review • Randomized Clinical Trial • Diagnostic Studies (Grade A) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Do not have a narrow population ◦ Do not use a poor reference standard ◦ No case control studies of diseases or conditions
B	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized Clinical Trial (weaker design) • Cohort Studies <ul style="list-style-type: none"> ◦ Retrospective ◦ Prospective • Diagnostic Studies (Grade B - only one of the following) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Narrow population ◦ Sample used does not reflect the population to whom the test would apply ◦ Uses a poor reference standard ◦ Comparison between the test and reference standard is not blinded ◦ Case control studies of diseases or conditions
C	<ul style="list-style-type: none"> • Case Control Studies <ul style="list-style-type: none"> ◦ Study of sensitivity and specificity of a diagnostic test, population-based descriptive study of diseases or conditions ◦ Retrospective or prospective • Diagnostic Studies (Grade C - at least two or more of the following) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Narrow population ◦ Sample used does not reflect the population to whom the test would apply ◦ Uses a poor reference standard ◦ Comparison between the test and reference standard is not blinded • Studies of Strong Design <ul style="list-style-type: none"> ◦ With substantial uncertainty about conclusions or serious doubts about generalizations, bias, research design, or sample size • Nonrandomized Trials
D	<ul style="list-style-type: none"> • Cross Sectional Studies • Case Reports/Series • Reviews • Position Papers • Expert Opinion • Reasoning from Principle



Strength of Clinical Recommendation Levels

Strong Recommendation: The benefits of the recommendation clearly exceed the harms (or the harms clearly exceed the benefits in the case of a negative recommendation) and the quality of evidence is excellent (Grade A or B). In some clearly identified circumstances, a strong recommendation may be made on lesser evidence when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits strongly outweigh the harms.

This recommendation should be followed unless clear and compelling rationale for an alternative approach is present.

Recommendation: The benefits of the recommendation exceed the harms (or the harms exceed the benefits in the case of a negative recommendation) but the quality of evidence is not as strong (Grade B or C). In some clearly identified circumstances, a recommendation may be made on lesser evidence when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits strongly outweigh the harms.

This recommendation should generally be followed, but remain alert for new information.

Discretionary: The current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the recommendation. Evidence may be lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.

There should be an awareness of this recommendation, but a flexibility in clinical decision-making, as well as remaining alert for new information.

Clinical Notes and Statements

Quality of evidence grades (A, B, C, or D) are shown throughout the guideline for clinical notes and statements. For example, a clinical note or statement with a quality of evidence grade of "B" is shown as "(Evidence Grade: B)".

Evidence-Based Action Statements will be highlighted in an "Action" box, with the quality of evidence, level of confidence, and clinical recommendation grading information listed. For example:

Consensus-Based Action Statements, based on consensus by the Guideline Development Reading Group, are also highlighted in an "Action" box, but without any quality of evidence or strength of clinical recommendation grading information listed. For example:

Empfehlungen

3. Treatment of Persons with Retinal Complications

c. Diabetic Macular Edema

<p>EVIDENCE-BASED ACTION STATEMENT: Patients with central-involved diabetic macular edema (DME) should be referred to an ophthalmologist experienced in the management of diabetic retinal disease for treatment with anti-VEGF agents and/or subsequent or deferred focal/grid macular laser therapy.^{65,69,71,72,74,75,77,82,298,300,311,313-317,319-324,327,329}</p>	
<p>Evidence Quality: Grade A. Randomized Clinical Trials, Systematic Reviews, Cohort-prospective Studies, Cohort-retrospective Study, Case Series</p> <p>Level of Confidence: High</p> <p>Clinical Recommendation Strength: Strong Recommendation. This recommendation should be followed unless clear and compelling rationale for an alternative approach is present.</p>	
<p>Evidence Statements: Clinical studies to evaluate the efficacy of aflibercept, bevacizumab (BVZ), or ranibizumab (RBZ) for the treatment of central-involved DME have concluded that all three agents improved vision and were equally or more effective than focal/grid photocoagulation or sham treatment.^{65,74,298,300,314-316,317,319,320,321,324} (All Evidence Grade: A)^{322,327,329} (All Evidence Grade: B)</p> <p>A study of long-term outcomes of ranibizumab (RBZ) injections given as needed based on functional and anatomical responses for 48 months in an ordinary clinical setting reported a substantial and continuous visual benefit in patients with DME.³¹³ (Evidence Grade: C)</p> <p>Patients with DME who have early response (after one injection) to anti-VEGF treatment by reduction in central retinal thickness will have significant response to treatment by three months.³¹¹ (Evidence Grade: D)</p> <p>In eyes with initial visual acuity of 20/40 or better at baseline, there was no significant difference among aflibercept, bevacizumab (BVZ), or ranibizumab (RBZ) for the treatment of central-involved DME. In eyes with 20/50 visual acuity or worse, aflibercept provided greater average gains in visual acuity compared to BVZ and RBZ.⁷¹ (Evidence Grade: A)⁷⁵ (Evidence Grade: A)⁷⁷ (Evidence Grade: B)⁸² (Evidence Grade: A)</p> <p>Most eyes treated with ranibizumab (RBZ) and either prompt or deferred laser maintain vision gains obtained by the first year through five years with little additional treatment after three years.⁷² (Evidence Grade: A)</p> <p>The use of focal/grid laser treatment at the time of initiation of intravitreal RBZ is not better, and possibly worse, for vision outcomes than deferring laser treatment for 24 weeks or more in eyes with DME involving the fovea.⁶⁹ (Evidence Grade: A)</p> <p>Patients treated with RBZ experienced fewer complications such as vitreous hemorrhage and fewer developed proliferative diabetic retinopathy (PDR) or underwent panretinal photocoagulation (PRP).³²³ (Evidence Grade: A)</p>	
<p>Potential Benefits: Preservation of vision</p>	<p>Potential Risks/Harms: Complications from intravitreal injections or laser treatment</p>
<p>Benefit and Harm Assessment: Benefits significantly outweigh harms</p>	
<p>Potential Costs: Direct cost of treatment</p>	
<p>Value Judgments: None</p>	
<p>Role of Patient Preferences: Moderate</p>	
<p>Intentional Vagueness: None</p>	
<p>Gaps in Evidence: None identified</p>	

65. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064-77.

69. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: Three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119(11):2312-18.

71. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372(13):1193-203.

72. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015;122(2):375-81.

74. Bressler SB, Glassman AR, Almkhatar T, et al. Five-year outcomes of ranibizumab with prompt or deferred laser versus laser or triamcinolone plus deferred ranibizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2016;164:57-68.
75. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: Two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123(6):1351-59.
77. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, et al. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: Additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(12):1429-34.
82. Wells JA, Glassman AR, Jampol LM, et al. Association of baseline visual acuity and retinal thickness with 1-year efficacy of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(2):127-34.
298. Virgili G, Parravano M, Evans JR, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007419.
300. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: Report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130(8):972-79.
311. Shah AR, Yonekawa Y, Todorich B, et al. Prediction of anti-VEGF response in diabetic macular edema after 1 injection. *J Vitreoretin Dis* 2017;1(3):169-74.
313. Epstein D, Amren U. Long-time outcome in patients treated with ranibizumab for diabetic macular edema: A 4-year study. *Retina* 2018;38(1):183-86.
314. Wiley HE, Thompson DJ, Bailey C, et al. A crossover design for comparative efficacy: A 36-week randomized trial of bevacizumab and ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2016;123(4):841-49.
315. Zhang L, Wang W, Gao Y, et al. The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0159553.
316. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-405.
317. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117(11):2146-51.
319. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE Study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-25.
320. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014;121(5):1045-53.
321. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: The 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120(10):2013-22.
322. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, et al. Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: Long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials. *Ophthalmology* 2015;122(12):2504-13.
323. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801.
324. Ishibashi T, Li X, Koh A, et al. The REVEAL Study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in Asian patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2015;122(7):1402-15.
327. Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Esposti SD, et al. Structural and functional measures of efficacy in response to bevacizumab monotherapy in diabetic macular oedema: Exploratory analyses of the BOLT Study (Report 4). *PLoS One* 2013;8(8):e72755.
329. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658-65.



<p>EVIDENCE-BASED ACTION STATEMENT: Persons who experience persistent diabetic macular edema (DME) following laser and/or anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy for DME should be referred to an ophthalmologist experienced in the management of diabetic retinal disease for possible treatment with intraocular steroids.^{62,65,302,345,346,348}</p>	
<p>Evidence Quality: Grade A. Randomized Clinical Trials, Systematic Review, Cohort-prospective Studies Level of Confidence: High Clinical Recommendation Strength: Strong Recommendation. This recommendation should be followed unless clear and compelling rationale for an alternative approach is present.</p>	
<p>Evidence Statements: Intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) combined with prompt focal/grid laser therapy was reported to be equally effective as ranibizumab monotherapy at improving visual acuity and reducing retinal thickening in pseudophakic persons, but was less effective in those who had not had cataract surgery.⁶⁵ (Evidence Grade: A)</p> <p>The use of IVTA injections and intraocular corticosteroid sustained-release drug delivery systems for the treatment of DME have been shown effective in decreasing macular thickness and improving visual acuity. Results of a meta-analysis of studies that evaluated the efficacy of IVTA for the treatment of DME refractory to laser photocoagulation reported a temporary improvement of visual acuity, with a peak benefit of approximately three lines of visual acuity one month post injection.³⁰² (Evidence Grade: A)</p> <p>An evaluation of the efficacy and safety of 1 mg and 4 mg doses of IVTA in comparison with focal/grid photocoagulation for the treatment of DME found focal/grid photocoagulation to be more effective with respect to both visual acuity and retinal thickening and has fewer side effects, particularly elevation of intraocular pressure and lens changes, than IVTA for most patients with DME at two years.⁶² (Evidence Grade: A)</p> <p>Intravitreal treatment with dexamethasone implant has been shown to safely reduce DME and improve visual acuity in difficult to treat and long-standing DME. One injection of dexamethasone was found to provide anatomical and functional effectiveness for the treatment of DME as reported in a six-month study and side effects were reported to be rare and manageable.³⁴⁵ (Evidence Grade: B)</p> <p>A study to evaluate the long-term anatomical and functional outcomes in patients with DME treated with intravitreal dexamethasone implant reported it to be a safe and effective treatment for DME in patients' refractory to previous anti-VEGF injections.³⁴⁸ (Evidence Grade: B)</p> <p>An assessment of the long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for DME found that both low- and high-dose inserts significantly improved best corrected visual acuity in patients with DME over two years, and the risk-to-benefit ratio was superior for the low-dose insert.³⁴⁶ (Evidence Grade: A)</p>	
<p>Potential Benefits: Preservation of vision</p>	<p>Potential Risks/Harms: Development of cataracts and increased intraocular pressure, complications of intravitreal injections</p>
<p>Benefit and Harm Assessment: Balance of benefits and harms</p>	
<p>Potential Costs: Direct cost of treatment</p>	
<p>Value Judgments: None</p>	
<p>Role of Patient Preferences: Moderate</p>	
<p>Intentional Vagueness: None</p>	
<p>Gaps in Evidence: None identified</p>	

62. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115(9):1447-49.

65. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064-77.

302. Rudnisky CJ, Lavergne V, Katz D. Visual acuity after intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema refractory to laser treatment: A meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2009;44(5):587-93.

345. Guigou S, Pommier S, Meyer F, et al. Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;233(3-4):169-75.

346. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):626-35.

348. Chatziralli I, Theodosiadis P, Parikakis E, et al. Dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular edema: Real-life data from a prospective study and predictive factors for visual outcome. *Diabetes Ther* 2017;8(6):1393-404.



<p>EVIDENCE-BASED ACTION STATEMENT: Persons with vitreous hemorrhage, traction retinal detachment, macular traction, or an epiretinal membrane should be referred to an ophthalmologist experienced in the management of diabetic retinal disease for possible vitrectomy.^{66,304,305}</p>	
<p>Evidence Quality: Grade B. Systematic Review, Cohort-prospective Studies</p> <p>Level of Confidence: Medium</p> <p>Clinical Recommendation Strength: Recommendation. This recommendation should generally be followed, but remain alert for new information.</p>	
<p>Evidence Statements: Vitrectomy performed for diabetic macular edema (DME) and vitreomacular traction has been shown to improve vision with a low surgical complication rate.⁶⁶ (Evidence Grade: B)</p> <p>Vitrectomy can result in a reduction in macular thickening⁶⁶ and can improve visual acuity in DME when the pre-operative acuity is <20/80 and there is an epiretinal membrane or vitreoretinal adhesion.³⁰⁴ (Evidence Grade: B)</p> <p>There is little evidence to support the use of vitrectomy as an intervention for DME in the absence of epiretinal membrane or vitreomacular traction. Furthermore, there is no evidence to suggest a superiority of vitrectomy over laser in terms of functional outcomes.³⁰⁵ (Evidence Grade: B)</p>	
<p>Potential Benefits: Preservation of vision</p>	<p>Potential Risks/Harms: Complications from vitrectomy surgery</p>
<p>Benefit and Harm Assessment: Benefits significantly outweigh harms</p>	
<p>Potential Costs: Direct cost of treatment</p>	
<p>Value Judgments: None</p>	
<p>Role of Patient Preferences: Large</p>	
<p>Intentional Vagueness: None</p>	
<p>Gaps in Evidence: None identified</p>	

66. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller JA, Qin H, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010;117(6):1087-93.

304. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, et al. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Retina* 2010;30(9):1488-95.

305. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2014;49(2):188-95.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 10.11.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetic Retinopathy] explode all trees
2	((diabetic OR diabetes) AND (macular OR retinal) AND (edema OR oedema)):ti,ab,kw
3	((diabetic OR diabetes) AND (maculopath* OR retinopath*)):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.11.2020

#	Suchfrage
1	diabetic retinopathy[MeSH Terms]
2	(diabetic[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract]) AND (macular[Title/Abstract] OR retinal[Title/Abstract]) AND (edema[Title/Abstract] OR oedema[Title/Abstract])
3	(diabetic[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract]) AND (maculopath*[Title/Abstract] OR retinopath*[Title/Abstract])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))

#	Suchfrage
6	(#5) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.11.2020

#	Suchfrage
1	diabetic retinopathy[MeSH Terms]
2	(diabetic[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract]) AND (macular[Title/Abstract] OR retinal[Title/Abstract]) AND (edema[Title/Abstract] OR oedema[Title/Abstract])
3	(diabetic[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract]) AND (maculopath*[Title/Abstract] OR retinopath*[Title/Abstract])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **AOA Evidence-Based Optometry Guideline Development Group.** Eye care of the patient with diabetes mellitus, second edition [online]. St. Louis (USA): American Optometric Association (AOA); 2019. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <https://www.aoa.org/AOA/Documents/Practice%20Management/Clinical%20Guidelines/EB%20Guidelines/Eye%20Care%20of%20the%20Patient%20with%20Diabetes%20Mellitus%2C%20Second%20Edition.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. März 2015 - Aflibercept (neues Anwendungsgebiet: Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 11.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-139/2015-03-05_Geltende-Fassung_Aflibercept_nAWG_D-137.pdf.
3. **He Y, Ren XJ, Hu BJ, Lam WC, Li XR.** A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):121.
4. **Jorge EC, Jorge EN, Botelho M, Farat JG, Virgili G, El Dib R.** Monotherapy laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(10):Cd010859. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010859.pub2>.
5. **Low A, Faridi A, Bhavsar KV, Cockerham GC, Freeman M, Fu R, et al.** Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2019;103(4):442-451.
6. **Mehta H, Hennings C, Gillies MC, Nguyen V, Campain A, Fraser-Bell S.** Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(4):Cd011599. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011599.pub2>.
7. **Nguyen CL, Lindsay A, Wong E, Chilov M.** Aflibercept for diabetic macular oedema: a Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Ophthalmol* 2018;11(6):1002-1008.
8. **Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al.** Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(5):e022031.
9. **Qian TW, Zhao MY, Li XX, Xu X.** Efficiency and safety of laser photocoagulation with or without intravitreal ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2017;10(7):1134-1143.
10. **Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E.** Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(10):Cd007419. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007419.pub6>.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontaktdaten

Beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

...Behandlung von Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei/in "Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)"? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Behandlungsoptionen sind zuletzt ausführlich in der Stellungnahme der augenärztlichen Fachgesellschaften dargestellt worden [1]. Es müssen verschiedene Therapieoptionen für die Therapie des diabetischen Makulaödems berücksichtigt werden:

- Lasertherapie (*focal/grid laser*)
- Intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) mit VEGF-Inhibitoren (*Aflibercept, Bevacizumab, Ranibizumab*)
- Intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) mit Steroiden (*Triamcinolon*) und Steroid-Implantaten (*Dexamethason, Fluocinolon*)

Bevacizumab und *Triamcinolon* stellen hier eine *off label*-Behandlung dar.

Grundsätzlich sollen alle Patienten über die verschiedenen Therapiemodalitäten, insbesondere über die jeweilige Visusprognose, Behandlungsfrequenzen und Komplikationshäufigkeiten informiert werden [1].

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.

Die Behandlung eines diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten soll nur dann erfolgen, wenn aufgrund des Befundes eine positive Beeinflussung des funktionellen (und

morphologischen) Befunds erwartet werden kann. Hinweise auf reduzierte Chancen einer Sehverbesserung können eine zentrale Atrophie (Netzhautdicke im OCT, zentrale Ischämie in der Fluoreszeinangiographie) oder Sekundärveränderungen wie proliferative Membranen und traktive Veränderungen sein.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Es ist zu berücksichtigen, dass der Großteil der den Zulassungen zugrundeliegenden Studien Einschränkungen in Bezug auf den Visus und genaue Bedingungen zur zentralen Beteiligung enthielten.

Folgende Faktoren sollten in der Entscheidung berücksichtigt werden:

- Foveale Beteiligung

Die Beteiligung der zentralen Netzhaut kann mit Hilfe der OCT (central subfield: Durchmesser ca. 1 m, innerer Ring: Durchmesser: ca. 3 mm) oder der Fluoreszeinangiographie beurteilt werden [1]. In den Zulassungsstudien wurde eine Beteiligung der Netzhautmitte geprüft. Die fehlenden Wirksamkeitsdaten und die Wirtschaftlichkeit sprechen gegen eine Ausweitung der IVOM-Therapie auf Patienten ohne foveale Beteiligung.

Die fokale Laserkoagulation kann eine sinnvolle Therapieoption darstellen, deren Ansprechen für sogenannte „klinisch signifikante“ Makulaödeme charakterisiert ist [2]. Bei Patienten mit fovealer Beteiligung ist die Wahl der Therapie abhängig vom Ausmaß der Visusbeeinträchtigung und des morphologischen Befundes.

- Visusbeeinträchtigung

Eine Visusbeeinträchtigung kann bei Patienten mit Diabetes durch diabetesbedingte Schädigung aber auch durch andere Ursachen bedingt sein. Dabei ist es nicht immer einfach, den Anteil unterschiedlicher Ursachen einer Sehverschlechterung zu bewerten. Während in den meisten Zulassungsstudien und Wirksamkeitsstudien andere Erkrankungen des Auges ausgeschlossen waren, werden im klinischen Alltag auch Patienten behandelt, die gleichzeitig ein gewisses Maß einer Linsentrübung, eine Benetzungsstörung oder Glaskörperblutung aufweisen können.

Eine IVOM-Therapie sollte nach den Empfehlungen der augenärztlichen Fachgesellschaften nicht bei sehr gutem Visus, aber auch dann nicht erfolgen, wenn eine positive Beeinflussung des funktionellen (und morphologischen) Befundes aufgrund des Befundes nicht mehr erwartet werden kann, also z.B. die Visusprognose unter 0.05 liegt [1]. Bei einer derart starken Schädigung der zentralen Makula profitieren die Betroffenen nicht in Form einer relevanten Sehverbesserung.

Ein wichtiges Instrument, um die Vorschädigung der zentralen Netzhaut zu bewerten, ist die optische Kohärenztomographie (OCT) [3-6]. Eine starke Verdünnung der zentralen Netzhaut, eine Disorganisation der inneren Netzhautschichten, eine strukturelle Schädigung der äußeren Netzhaut (Photorezeptoren) [7] oder eine besonders ausgeprägte Ansammlung sub-

und intraretinaler Flüssigkeit über längere Zeit können Hinweise auf die eingeschränkte Prognose geben. Insgesamt hat die alleinige Betrachtung der Netzhautdicke im individuellen Fall jedoch einen geringen Vorhersagewert [8]. Es gibt Hinweise darauf, dass jede Form von Flüssigkeit (intra- und subretinal) mit einer reduzierten Sehfunktion verbunden sind [9,10]. Ohne Behandlung können 24% der Augen mit klinisch signifikantem diabetischen Makulaödem innerhalb eines Zeitraums von 3 Jahren einen Sehverlust von ≥ 15 Buchstaben (Halbierung der Sehschärfe) haben [11]. Unbehandelte Patienten in den Kontrollgruppen hatten eine mehr als 4x so hohe Wahrscheinlichkeit, eine entsprechende Halbierung des Visus (Verlust um ≥ 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangsvius) zu erleiden, verglichen mit Patienten ohne IRF oder SRF (*odds ratio* 4,26 für intraretinale Flüssigkeit, *odds ratio* 4,29 für subretinale Flüssigkeit) [12].

Im Rahmen einer prospektiven Studie (NCT01909791) wurden Lasertherapie, IVOM-Therapie mit Aflibercept und abwartendes Vorgehen über einen Zeitraum von 2 Jahren miteinander für solche Patienten verglichen, die trotz einer fovealen Beteiligung (central subfield mindestens 290 μm bzw. 305 μm) eine gute Sehfunktion (Visus 0.8 oder besser) aufwiesen [13]. Nach zwei Jahren unterschied sich der Anteil mit einer leichten Sehverschlechterung (Verlust um 5 Buchstaben) nicht zwischen den drei Gruppen (16%, 17%, 19%). In den beiden Gruppen ohne initiale IVOM-Behandlung wurde diese begonnen, wenn der Visus um mindestens 10 Buchstaben (oder um 5 Buchstaben an zwei aufeinanderfolgenden Visiten) fiel. Dieses Ereignis trat in der Lasergruppe (25%) und unter alleiniger Beobachtung (34%) nicht so häufig auf, dass für den Fall einer - trotz Ödems mit zentraler Beteiligung - guten Sehfunktion nur ein geringes Risiko einer starken Sehverschlechterung besteht. Ein abwartendes Vorgehen mit Verlaufskontrollen ist daher in dieser Konstellation eine sinnvolle Option.

- 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 für junge Menschen mit erhaltener Akkommodation bzw. eigener Linse gewählt werden, da es durch eine Katarakt-Operation zum Verlust der Akkommodation kommt [1]. Entsprechende Hinweise erhalten daher auch die Fachinformationen von Ozurdex und Iluvien.

- Glaukom

Nach intravitreal applizierten Steroiden führen bei einem Teil der Patienten zu einer Erhöhung des Augeninnendruckes, sodass diese dann zeitweise mit augendrucksenkenden Augentropfen oder in seltenen Fällen mit einer Glaukom-Operation behandelt werden müssen, um einen irreversiblen Glaukomschaden zu verhindern. Die Wahrscheinlichkeit für erhöhte Druckwerte nach der Gabe von Steroide wird zusätzlich durch eine vorbekannte Glaukomerkrankung erhöht. Daher müssen Hinweise auf erhöhte Druckwerte und ein vorbestehendes Glaukom beachtet werden, um die Patienten über das Nebenwirkungsprofil hinzuweisen [1].

- Begleiterkrankungen und systemische Therapie

Systemische Risikofaktoren wie ein erhöhter Blutdruck oder Wirkstoffe, die eine Progression der diabetischen Retinopathie fördern können, sollten beachtet werden [14-16].

In Deutschland dürfte die Versorgungspraxis aufgrund einer unterschiedlichen Umsetzung von Selektivverträgen regionale Unterschiede für den Einsatz der intravitrealen Medikamente aufweisen [17]. Einzelne nicht interventionelle Studien deuten darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit einer Unterbehandlung besteht [18-20] und die Adhärenz der behandelten Patienten beachtet werden muss [21].

Nach den Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO sind – ähnlich wie im Rahmen der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: Vorgangsnummer 2014-09-15 D-137 – Aflibercept im März 2014 [22] vor allem die zugelassenen Arzneimittel zu berücksichtigen. Obwohl nicht-medikamentöse Behandlungen diskutiert werden müssen, muss die Einordnung im Rahmen der aktuellen Stellungnahme berücksichtigt werden [1]. Die Laserfotokoagulation (OPS 5-155) kommt, insbesondere für den Fall der fovealen Beteiligung meist verzögert oder unterstützend zur Anwendung. Der Einsatz der Vitrektomie (OPS 5-158 und 5-159) beschränkt sich auf die Situationen mit ausgeprägten Begleitveränderungen (Proliferationen, Blutungen, traktive Membranen).

Die Fachinformation von Eylea [23] weist auf folgende Einschränkungen hin:

- Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit DMÖ aufgrund eines Typ-I-Diabetes.
- Es gibt nur begrenzte Erfahrungen für Menschen mit sehr hohen mittleren Blutzuckerwerten (HbA1c über 12%).
- Es gibt nur begrenzte Erfahrungen für Menschen mit einer fortgeschrittenen diabetischen Augenerkrankung, auch proliferative diabetische Retinopathie genannt.
- Es gibt keine Erfahrung bei der Behandlung von Menschen mit Diabetes und einem nicht eingestelltem Bluthochdruck.

Die Fachinformation von Iluvien [24] weist auf folgende Besonderheiten hin:

- ILUVIEN ist zur Behandlung von Sehstörungen in Verbindung mit chronischem diabetischem Makulaödem indiziert, das auf verfügbare Therapien nur unzureichend anspricht.
- Die Injektion von ILUVIEN in beide Augen wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Die Fachinformation von Ozurdex [25] weist auf folgende Besonderheiten hin:

- Ozurdex ist zur Behandlung erwachsener Menschen mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) vorgesehen, die pseudophak sind oder auf Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen.

Literatur

1. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (2020) Stellungnahme zur Therapie des diabetischen Makulaödems (Stand 2019) *Klin Monatsbl Augenheilkd* 237: 325 – 352
2. Jorge EC, Jorge EN, Botelho M, Farat JG, Virgili G, El Dib R (2018) Monotherapy laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD10859. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010859.pub2>
3. Ehlers JP, Uchida A, Sevgi DD, Hu M, Reed K, Berliner A, Vitti R, Chu K, Srivastava SK. Retinal Fluid Volatility Associated with Interval Tolerance and Visual Outcomes in Diabetic Macular Edema in the VISTA Phase III Trial. *Am J Ophthalmol.* 2020 Nov 27:S0002-9394(20)30639-5. doi: 10.1016/j.ajo.2020.11.010. Epub ahead of print. PMID: 33253664.
4. Chen NN, Chen WD, Lai CH, Kuo CN, Chen CL, Huang JC, Wu PC, Wu PL, Chen CY. Optical Coherence Tomographic Patterns as Predictors of Structural Outcome After Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macula Edema. *Clin Ophthalmol.* 2020 Nov 23;14:4023-4030. doi: 10.2147/OPHTH.S264669. PMID: 33262567; PMCID: PMC7698720.
5. Li B, Zhang B, Chen Y, Li D. Optical Coherence Tomography Parameters Related to Vision Impairment in Patients with Diabetic Macular Edema: A Quantitative Correlation Analysis. *J Ophthalmol.* 2020 Sep 27;2020:5639284. doi: 10.1155/2020/5639284. PMID: 33062313; PMCID: PMC7537709.
6. Wu Q, Zhang B, Hu Y, Liu B, Cao D, Yang D, Peng Q, Zhong P, Zeng X, Xiao YU, Li C, Fang Y, Feng S, Huang M, Cai H, Yang X, Yu H. DETECTION OF MORPHOLOGIC PATTERNS OF DIABETIC MACULAR EDEMA USING A DEEP LEARNING APPROACH BASED ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IMAGES. *Retina.* 2020 Oct 1. doi: 10.1097/IAE.0000000000002992. Epub ahead of print. PMID: 33031250.
7. Sharef N, Kassem R, Hecht I, Bar A, Maharshak I, Burgansky-Eliash Z, Weinberger Y, Tuuminen R, Achiron A. Interdigitation and ellipsoid zones disruption correlate with visual outcomes among treatment naive patients with diabetic macular edema. *Ophthalmic Res.* 2020 Nov 20. doi: 10.1159/000513204. Epub ahead of print. PMID: 33221809.
8. Bressler SB, Odia I, Maguire MG, Dhoot DS, Glassman AR, Jampol LM, Marcus DM, Solomon SD, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors Associated With Visual Acuity and Central Subfield Thickness Changes When Treating Diabetic Macular Edema With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: An Exploratory Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2019 Apr 1;137(4):382-389. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.6786. PMID: 30676635; PMCID: PMC6459102.
9. Deák GG, Bolz M, Ritter M, Prager S, Benesch T, Schmidt-Erfurth U; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Dec;51(12):6710-4. doi: 10.1167/iovs.09-5064. Epub 2010 May 19. PMID: 20484587.
10. Roberts PK, Vogl WD, Gerendas BS, Glassman AR, Bogunovic H, Jampol LM, Schmidt-Erfurth UM. Quantification of Fluid Resolution and Visual Acuity Gain in Patients With Diabetic Macular Edema Using Deep Learning: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Sep 1;138(9):945-953. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2457. PMID: 32722799; PMCID: PMC7378869.
11. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009 Jan-Feb;54(1):1-32. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001. PMID: 19171208.
12. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1395-401. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.02.036. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25870079.
13. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk AN, Browning DJ, Chalam KV, Grover S, Jampol LM, Jhaveri CD, Melia M, Stockdale CR, Martin DF, Sun JK; DRCR Retina Network. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular

- Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 May 21;321(19):1880-1894. doi: 10.1001/jama.2019.5790. PMID: 31037289; PMCID: PMC6537845.
14. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):454-466. doi: 10.1111/dom.13538. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30226298; PMCID: PMC6587545.
 15. Hwang H, Lee H, Kim JY, Lee S, Seo EJ, Chae JB, Kim DY. Systemic factors and early treatment response to intravitreal injection for diabetic macular edema; the role of renal function. *Retina*. 2020 Oct 28. doi: 10.1097/IAE.0000000000003012. Epub ahead of print. PMID: 33141788.
 16. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2015) Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de (aktuell in Überarbeitung)
 17. Martin Wenzel, H. Burkhard Dick, Armin Scharrer, Kaweh Schayan, Hansjürgen Agostini, Thomas Reinhard. Outpatient and inpatient intraocular surgery 2019: Results of the survey by BDOC, BVA, DGII and DOG. *Ophthalmology* 2020; 32:340-350.
 18. Stefanickova J, Cunha-Vaz J, Ulbig M, Pearce I, Fernández-Vega Sanz A, Theodossiadis P, Kodjikian L, Izmailov A, Muston D, Vassilev Z, Lamotte B, Tückmantel C, Friedl S, Altemark A, Schwarz HJ, Katz T; POLARIS study investigators. A noninterventional study to monitor patients with diabetic macular oedema starting treatment with ranibizumab (POLARIS). *Acta Ophthalmol*. 2018 Dec;96(8):e942-e949. doi: 10.1111/aos.13771. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29696809; PMCID: PMC6585847.
 19. Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu MA, Bertelmann T, Feucht N, Voegeler J, Koch M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S, Spital G; OCEAN study group. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther*. 2018 Dec;9(6):2271-2289. doi: 10.1007/s13300-018-0513-2. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30288700; PMCID: PMC6250630.
 20. Van Aken E, Favreau M, Ramboer E, Denhaerynck K, MacDonald K, Abraham I, Brié H. Real-World Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated Long Term with Ranibizumab (VISION Study). *Clin Ophthalmol*. 2020 Dec 2;14:4173-4185. doi: 10.2147/OPTH.S281501. PMID: 33299294; PMCID: PMC7720424.
 21. Watane A, Kalavar M, Vanner EA, Cavuoto K, Sridhar J. Follow-Up Adherence in Patients with Non-Proliferative Diabetic Retinopathy Presenting to an Ophthalmic Emergency Department. *Retina*. 2020 Nov 24. doi: 10.1097/IAE.0000000000003037. Epub ahead of print. PMID: 33252579.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: Vorgangsnummer 2014-09-15 D-137 – Aflibercept. März 2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1074/2014-12-15_Info-zur-zVT_Aflibercept_nAWG.pdf (zuletzt aufgerufen 26.12.2020)
 23. Fachinformation Eylea (Wirkstoff: Aflibercept) Bayer AG, Müllerstraße 178, 13353 Berlin Deutschland, 2020.
 24. Fachinformation Iluvien (Wirkstoff: Fluocinolonacetonid) AndersonBrecon (UK) Limited Pharos House, Wye Valley Business Park HR35PG Hay-on-Wye, Breconshire, Hereford Vereinigtes Königreich, 2015.
 25. Fachinformation Ozurdex (Wirkstoff: Dexamethason) Allergan Pharmaceuticals Ireland Castlebar Road Co. Mayo Westport Irland, 2019