



Zusammenfassende Dokumentation

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

Faricimab

Vom 6. April 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
B.	Bewertungsverfahren	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	35
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG	35
5.2	Stellungnahme der DOG, RG und des BVA	45

5.3	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	53
D.	Anlagen	57
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	57
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69

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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Faricimab am 15. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. Oktober 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Faricimab (Vabysmo) gemäß Fachinformation

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD),
- einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Faricimab:

- Aflibercept oder Ranibizumab

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

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.

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 neben der Zulassung für Faricimab eine Zulassung für Aflibercept, Brolucizumab und Ranibizumab vor. Der Wirkstoff Verteporfin ist zugelassen zur „Behandlung von Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen“. Pegaptanib ist in der EU nicht mehr zugelassen.
- zu 2. Folgende nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung: Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser, Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (Beschluss vom 17. September 2009) und photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation (Beschluss vom 21. Februar 2006).
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet vor:
- Aflibercept (Beschluss vom 6. Juni 2013)
 - Brolucizumab (Beschluss vom 3. September 2020)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. 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.

Auf Basis der aggregierten Evidenz ist festzustellen, dass entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation aus der Behandlung mit einem *vascular endothelial growth factor* (VEGF)-Inhibitor besteht, ohne dass eine klare Überlegenheit eines bestimmten in Deutschland verfügbaren Inhibitors gezeigt werden konnte. Im relevanten Anwendungsgebiet sind Aflibercept, Brolucizumab und Ranibizumab zugelassen.

Für Brolucizumab lagen keine Daten in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Ein Zusatznutzen ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Zudem steht vor dem Hintergrund einer laufenden, direkt-vergleichenden Studie eine Re-Bewertung von Brolucizumab gegenüber einem VEGF-inhibitor derzeit noch aus. Daher ist der Stellenwert von Brolucizumab nicht beurteilbar, so dass insgesamt aus Sicht des G-BA Brolucizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage kommt.

Der Stellenwert nicht-medikamentöser Maßnahmen wird vor dem Hintergrund der aggregierten Evidenz in der Indikation gegenüber den in der neovaskulären (feuchten) AMD etablierten VEGF-Inhibitoren als geringer angesehen.

Auf Basis der vorliegenden, aggregierten Evidenz sowie auf Basis des Zulassungsstatus sieht der G-BA es als gerechtfertigt an, zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) AMD Aflibercept oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Faricimab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) ist der Zusatznutzen von Faricimab nicht belegt.

Begründung:

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

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert im vorliegenden Anwendungsgebiet die beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) TENAYA und LUCERNE. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, multizentrische RCTs zum Vergleich von Faricimab gegenüber Aflibercept bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration.

Gemäß Fachinformation soll eine Therapie mit Aflibercept mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert werden. Anschließend soll das Behandlungsintervall auf 2 Monate verlängert werden. Basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund kann das 2-monatige Behandlungsintervall aufrechterhalten oder entsprechend einem „*Treat-and-Extend*“-Dosierungsschema patientenindividuell in 2- bis 4-wöchigen Schritten weiter verlängert bzw. im Falle einer Verschlechterung entsprechend verkürzt werden.

In den Studien TENAYA und LUCERNE wurde Aflibercept nach Initiierung mit 3-monatlichen Injektionen nach einem festen Schema alle 8 Wochen über einen Studienzeitraum von insgesamt 2 Jahren appliziert. Die von der Fachinformation vorgesehene individuelle Anpassung des Behandlungsintervalls wurde in den Vergleichsarmen der Studien somit nicht ermöglicht. Im Interventionsarm wurde dagegen in beiden Studien gemäß Fachinformation von Faricimab 20 oder 24 Wochen nach Behandlungsbeginn ein flexibles Dosierungsschema mit patientenindividuellen Behandlungsintervallen von bis zu 16 Wochen in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität eingesetzt.

Da in beiden Studien die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation für Aflibercept möglich ist, nicht vorgesehen war, werden aufgrund der resultierenden Ungleichheit zwischen den Behandlungsarmen in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier beide Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.1.4. Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vabysmo mit dem Wirkstoff Faricimab.

Faricimab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD).

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden RCTs TENAYA und LUCERNE vor, in denen jeweils Faricimab mit Aflibercept verglichen wurde.

In beiden Studien wurde Aflibercept nach Initiierung mit 3-monatlichen Injektionen nach einem festen Schema alle 8 Wochen über einen Studienzeitraum von insgesamt 2 Jahren appliziert. Im Interventionsarm wurde dagegen in beiden Studien gemäß Fachinformation von Faricimab ein flexibles Dosierungsschema mit patientenindividuellen Behandlungsintervallen von bis zu 16 Wochen eingesetzt. Da in beiden Studien die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation für Aflibercept möglich ist, nicht vorgesehen war, werden aufgrund der resultierenden Ungleichheit zwischen den Behandlungsarmen in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier beide Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

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

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet. Die breitere Spanne im vorangegangenen Verfahren im selben Anwendungsgebiet zum Wirkstoff Brolucizumab erscheint trotz der methodischen Schwächen angemessener, um der bestehenden Unsicherheit Rechnung zu tragen. Dem Beschluss werden daher nicht die im Dossier vorgelegten Zahlen, sondern die Zahlen aus dem Beschluss zu Brolucizumab vom 03. September 2020 im selben Anwendungsgebiet zugrunde gelegt.

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier zum Wirkstoff Brolucizumab ist grundsätzlich nachvollziehbar und liegt in einer plausiblen Größenordnung. 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 Vabysmo (Wirkstoff: Faricimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Faricimab muss durch in der Therapie der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2023).

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

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

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

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

Zu Faricimab: Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit vier Injektionen im Abstand von 4 Wochen initiiert. Nach 20 und/oder 24 Wochen wird eine Behandlungskontrolle vorgeschlagen, auf deren Grundlage die Ärztin bzw. der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität die Behandlungsintervalle individuell festlegen kann. Bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen zu erwägen. Bei Patientinnen und Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle 8 Wochen oder 12 Wochen zu erwägen.

Zu Aflibercept: Die Behandlung mit Aflibercept wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Anschließend kann dieses Behandlungsintervall aufrechterhalten oder in einem „Treat & Extend“-Dosierungsschema in 2- oder 4-wöchigen Schritten verlängert werden. Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten wurden nicht untersucht. Für die Zusammenfassende Dokumentation

Kostenberechnung ergibt sich hieraus keine Auswirkung, da eine Verlängerung des Dosierungsintervalls über 4 Monate hinaus gemäß Fachinformation dennoch möglich ist. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen wurden nicht untersucht. Zur Berechnung der Obergrenze an Behandlungen wird das nach dem festen Initialschema erreichte 2-monatige Behandlungsintervall zugrunde gelegt.

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 2 Wochen 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				
Faricimab 1. Jahr	1 x alle 28 Tage für 4 Anwendungen	4	1	7,0 - 9,0
	anschließend 1 x nach 28 Tagen und danach alle 56 Tage bis anschließend 1 x nach 56 Tagen	5 - 3		

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	und danach alle 112 Tage			
Faricimab Folgejahre	anschließend alle 56 bis 112 Tage	6,5 - 3,3	1	3,3 - 6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept 1. Jahr	1 x monatlich ² für 3 Anwendungen und 1 x alle 2 Monate ² für eine Anwendung,	3 1	1	6,0 - 7,0
	anschließend 1 x alle 2 Monate ² bis Treat & Extend (30,4 Tage) ³	3 - 2		
Aflibercept Folgejahre	1 x alle 2 Monate ² bis Treat & Extend (30,4 Tage) ³	6 - 0	1	0 - 6,0
Ranibizumab 1. Jahr	1 x monatlich ² für 3 Anwendungen,	3	1	6,0 - 12,0
	anschließend 1 x monatlich ² bis Treat & Extend (30,4 Tage) ⁴	9 - 3		
Ranibizumab Folgejahre	1 x monatlich ² bis Treat & Extend (30,4 Tage) ⁴	12 - 0	1	0 - 12,0

² Ein Monat entspricht 30,4 Tagen.

³ Zur Berechnung der Untergrenze: Das Behandlungsintervall wird bei jeder Behandlung um einen Monat verlängert.

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Faricimab 1. Jahr	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	7,0 - 9,0	7,0 x 6 mg - 9,0 x 6 mg
Faricimab Folgejahre	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	3,3 - 6,5	3,3 x 6 mg - 6,5 x 6 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept 1. Jahr	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	6,0 - 7,0	6,0 x 2 mg - 7,0 x 2 mg
Aflibercept Folgejahre	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	0 - 6,0	0 x 2 mg - 6,0 x 2 mg
Ranibizumab 1. Jahr	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	6,0 - 12,0	6,0 x 0,5 mg - 12,0 x 0,5 mg
Ranibizumab Folgejahre	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	0 - 12,0	0 x 0,5 mg - 12,0 x 0,5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Faricimab	1 ILO	1 136,52 €	2,00 €	106,80 €	1 027,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept	1 ILO	1 099,38 €	2,00 €	103,28 €	994,10 €
Ranibizumab	1 ILO	1 263,26 €	2,00 €	118,83 €	1 142,43 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023

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

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

Für die vorgenommenen Kontrolluntersuchungen fallen bei allen Therapieoptionen Kosten an. Unter anderem liegen GOP des EBM für die Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Therapiesteuerung vor [GOP 06338 (rechtes Auge) oder GOP 06339 (linkes Auge)]. Häufigkeit und Art der eingesetzten Untersuchung können patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt können die entstehenden Kosten nicht quantifiziert werden.

Art der Leistung	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Faricimab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	89,40 € - 191,33 €	1. Jahr: 7 - 9 Folgejahre: 3,3 - 6,5	1. Jahr: 625,80 € - 1 721,97 € Folgejahre: 295,02 € - 1 243,65 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	19,19 € – 26,78 €	1. Jahr: 7 - 9 Folgejahre: 3,3 - 6,5	1. Jahr: 134,33 € - 241,02 € Folgejahre: 63,34 € - 174,07 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	46,43 €	Patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	Patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aflibercept			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	89,40 € - 191,33 €	1. Jahr: 6 - 7 Folgejahre: 0 - 6	1. Jahr: 536,40 € - 1 339,31 € Folgejahre: 0 € - 1 147,98 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	19,19 € - 26,78 €	1. Jahr: 6 - 7 Folgejahre: 0 - 6	1. Jahr: 115,14 € - 187,46 € Folgejahre: 0 € - 160,68 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	46,43 €	Patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	Patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Ranibizumab			

Art der Leistung	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	89,40 € - 191,33 €	1. Jahr: 6 - 12 Folgejahre: 0 - 12	1. Jahr: 536,40 € - 2 295,96 € Folgejahre: 0 € - 2 295,96 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	19,19 € - 26,78 €	1. Jahr: 6 - 12 Folgejahre: 0 - 12	1. Jahr: 115,14 € - 321,36 € Folgejahre: 0 € - 321,36 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	46,43 €	Patienten- individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	Patienten- individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Faricimab eingesetzt werden können

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

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 7. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Faricimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Oktober 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 Faricimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Februar 2023 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 28. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. März 2023 15. März 2023 22. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 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 16. März 2023 (BAnz AT 27.04.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Faricimab gemäß dem Beschluss vom 6. April 2023 (Diabetisches Makulaödem) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Faricimab

Beschluss vom: 6. April 2023

In Kraft getreten am: 6. April 2023

BAnz AT 11.05.2023 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2022):

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD),
- einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ranibizumab oder Aflibercept

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-110), sofern nicht anders indiziert.

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

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

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

ca. 85 200 bis 681 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vabysmo (Wirkstoff: Faricimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Faricimab muss durch in der Therapie der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Faricimab	1. Jahr: 7 194,04 € - 9 249,48 €
	Folgejahre: 3 391,48 € - 6 680,18 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 625,80 € - 1 721,97 €
	Folgejahre: 295,02 € - 1 243,65 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 134,33 € - 241,02 €
	Folgejahre: 63,34 € - 174,07 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 7 954,17 € - 11 212,47 €
	Folgejahre: 3749,84 € - 8 097,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aflibercept	1. Jahr: 5 964,60 € - 6 958,70 €
	Folgejahre: 0 € - 5 964,60 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 536,40 € - 1 339,31 €
	Folgejahre: 0 € - 1 147,98 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 115,14 € - 187,46 €
	Folgejahre: 0 € - 160,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 6 616,14 € - 8 485,47 €
	Folgejahre: 0 € - 7 273,26 €
Ranibizumab	1. Jahr: 6 854,58 € - 13 709,16 €
	Folgejahre: 0 € - 13 709,16 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 536,40 € - 2 295,96 €
	Folgejahre: 0 € - 2 295,96 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 115,14 € - 321,36 €
	Folgejahre: 0 € - 321,36 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 7 506,12 € - 16 326,48 €
	Folgejahre: 0 € - 16 326,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Faricimab für die Behandlung von neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 6. April 2023

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)
Faricimab
(Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration)

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 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 16. März 2023 (BAnz AT 27.04.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Faricimab gemäß dem Beschluss vom 6. April 2023 (Diabetisches Makulaödem) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Faricimab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2022):

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD),
- einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ranibizumab oder Aflibercept

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-110), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)
ca. 85 200 bis 681 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vabysmo (Wirkstoff: Faricimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Faricimab muss durch in der Therapie der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Faricimab	1. Jahr: 7 194,04 € – 9 249,48 €
	Folgejahre: 3 391,48 € – 6 680,18 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 625,80 € – 1 721,97 €
	Folgejahre: 295,02 € – 1 243,65 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 134,33 € – 241,02 €
	Folgejahre: 63,34 € – 174,07 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 7 954,17 € – 11 212,47 €
	Folgejahre: 3 749,84 € – 8 097,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aflibercept	1. Jahr: 5 964,60 € – 6 958,70 €
	Folgejahre: 0 € – 5 964,60 €

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



Intravitreale Injektion	1. Jahr: 536,40 € – 1 339,31 € Folgejahre: 0 € – 1 147,98 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 115,14 € – 187,46 € Folgejahre: 0 € – 160,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 6 616,14 € – 8 485,47 € Folgejahre: 0 € – 7 273,26 €
Ranibizumab	1. Jahr: 6 854,58 € – 13 709,16 € Folgejahre: 0 € – 13 709,16 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 536,40 € – 2 295,96 € Folgejahre: 0 € – 2 295,96 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 115,14 € – 321,36 € Folgejahre: 0 € – 321,36 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 7 506,12 € – 16 326,48 € Folgejahre: 0 € – 16 326,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. März 2023)

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Faricimab für die Behandlung von neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Oktober 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Faricimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Januar 2023 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) - Gemeinsamer



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Faricimab
- **Handelsname:** Vabysmo
- **Therapeutisches Gebiet:** Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.02.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-886)

Modul 1

(PDF 758,46 kB)

Modul 2

(PDF 983,58 kB)

Modul 3B

(PDF 1,12 MB)

Modul 4B

(PDF 3,12 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4B

(PDF 9,05 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,51 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Faricimab (Vabysmo):

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/889/>

16.01.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD),
- einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingte Makuladegeneration (nAMD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Faricimab:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Stand der Information: April 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 Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.01.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 629,77 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.02.2023
 - Mündliche Anhörung: 20.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 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 Ärztesellschaften 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 **06.02.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Faricimab - 2022-10-15-D-886*). 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 20.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 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: Anfang April 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) - Gemeinsame
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.10.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 20. Februar 2023 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	02.02.2023
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	06.02.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.02.2023

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Stuwe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Berning	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Buhck	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Zortel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DOG, RG, BVA						
Hr. Prof. Dr. Ziemssen (BVA)	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Gloede	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	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 Roche Pharma AG

Datum	02. Februar 2023
Stellungnahme zu	Faricimab (Vabysmo®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-886) IQWiG-Bericht –Nr.1490, Dossierbewertung A22-110, Version 1.0, 11.01.2023
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (nAMD) ist eine stark beeinträchtigende, chronische Erkrankung. In einer immer älter werdenden Bevölkerung stellt sie eine der Hauptursachen für eine schwere Sehbehinderung bis zur Erblindung dar (1).</p> <p>Als Standardtherapie zur Behandlung einer nAMD hat sich die Therapie mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF, vascular endothelial growth factor) etabliert, die über eine intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) direkt in den Glaskörper gespritzt werden (2). Bereits zugelassene Arzneimittel sind gut wirksam und verbessern die Sehfähigkeit. Allerdings ist die Wirkdauer der einzelnen Injektionen zeitlich begrenzt. Daher sind aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung weiterhin regelmäßige (häufig lebenslange) intravitreale (IVT)-Injektionen zur Verbesserung und langfristigen Stabilisierung der Sehfähigkeit erforderlich.</p> <p>Die Häufigkeit der IVT-Injektionen ist für Patienten eine hohe Belastung (Angst vor der IVT-Injektion und möglicherweise damit einhergehenden Nebenwirkungen; zeitlicher, organisatorischer und finanzieller Aufwand für die Patienten und die Begleitpersonen) (3–5). Diese Behandlungslast stellt eine Behandlungsbarriere dar und ist ein wesentlicher Grund dafür, dass die in klinischen Studien ermittelte notwendige Anzahl an IVT-Injektionen, um einen Vissusverbesserung bzw. einen Visuserhalt zu ermöglichen, im klinischen Alltag nicht erreicht werden (6–8). Werden die Behandlungsintervalle nicht</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingehalten, besteht das Risiko, dass Patienten die zurückgewonnene Sehkraft wieder verlieren (9).</p> <p>Somit besteht weiterhin ein hoher Bedarf an Therapien, die lange Behandlungsintervalle erlauben und dadurch die Behandlungslast für Patienten und Angehörige verringern, die Adhärenz erhöhen und so den Therapieerfolg langfristig sichern.</p> <p>Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Faricimab wurde für die nAMD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Aflibercept in den doppelt-maskierten, multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Parallelgruppenstudien der Phase III – TENAYA und LUCERNE – untersucht. Ziel der beiden identischen Studien, in die über 1200 Patienten eingeschlossen wurden, war die Prüfung auf Nicht-Unterlegenheit von Faricimab gegenüber Aflibercept bezüglich der Visusverbesserung. Die generierte Evidenz aus den Studien TENAYA und LUCERNE ist formal aufgrund der Dosierung von Aflibercept nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Faricimab im Rahmen der (frühen) Nutzenbewertung nach SGB V § 35a nachzuweisen. Dessen ungeachtet sieht Roche einen hohen Stellenwert in den Daten der beiden Studien und hat diese daher ergänzend im Dossier dargestellt.</p> <p>Längere Therapieintervalle</p> <p>Mit Faricimab erreichten nach zwei Jahren 77,8 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 12 Wochen oder länger. In der ATLAS-Studie wurde gezeigt, dass nach zwei Jahren Behandlung mit Aflibercept lediglich 38,0 % der</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert im vorliegenden Anwendungsgebiet die beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) TENAYA und LUCERNE. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, multizentrische RCTs zum Vergleich von Faricimab gegenüber Aflibercept bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration.</p> <p>Gemäß Fachinformation soll eine Therapie mit Aflibercept mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert werden. Anschließend soll das Behandlungsintervall auf 2 Monate verlängert werden. Basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund kann das 2-monatige Behandlungsintervall aufrechterhalten oder entsprechend einem „Treat-and-Extend“-Dosierungsschema patientenindividuell in 2- bis 4-wöchigen Schritten weiter verlängert bzw. im Falle einer Verschlechterung entsprechend verkürzt werden.</p> <p>In den Studien TENAYA und LUCERNE wurde Aflibercept nach Initiierung mit 3-monatlichen Injektionen nach einem festen Schema alle 8 Wochen über einen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten ein Intervall von 12 Wochen oder länger erreichen (10). Dies bedeutet, dass Faricimab für einen größeren Anteil der Patienten eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger ermöglicht. 63,1 % der Patienten erreichten unter Faricimab sogar ein Behandlungsintervall von 16 Wochen. Diese Patienten benötigen somit pro Jahr lediglich 3 IVT-Injektionen Faricimab, um ihre Sehkraft zu erhalten.</p> <p>Die Ergebnisse zu Faricimab zeigen eine deutliche Reduktion des Behandlungsaufwands; woraus sich eine Erleichterung der Situation von Patienten und Angehörigen im Hinblick auf die emotionale und zeitliche Belastung ergibt. Die Aussicht auf lange Behandlungsintervalle kann zudem motivieren, die Behandlungstermine auch dann wahrzunehmen, wenn sich die Sehfähigkeit nicht mehr weiter verbessert und stattdessen der Erhalt der Sehfähigkeit im Vordergrund steht. Die Verlängerung der Therapieintervalle kann die Adhärenz fördern und damit den langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit sichern (6).</p> <p>Vergleichbare Verbesserung von Sehschärfe und Verträglichkeit</p> <p>In den Studien TENAYA und LUCERNE wird die Nicht-Unterlegenheit von Faricimab gegenüber Aflibercept demonstriert. Insgesamt zeigt sich eine vergleichbare Verbesserung der Sehschärfe und der Verträglichkeit beider Therapien.</p> <p>Fazit</p>	<p>Studienzeitraum von insgesamt 2 Jahren appliziert. Die von der Fachinformation vorgesehene individuelle Anpassung des Behandlungsintervalls wurde in den Vergleichsarmen der Studien somit nicht ermöglicht. Im Interventionsarm wurde dagegen in beiden Studien gemäß Fachinformation von Faricimab 20 oder 24 Wochen nach Behandlungsbeginn ein flexibles Dosierungsschema mit patientenindividuellen Behandlungsintervallen von bis zu 16 Wochen in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität eingesetzt.</p> <p>Da in beiden Studien die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation für Aflibercept möglich ist, nicht vorgesehen war, werden aufgrund der resultierenden Ungleichheit zwischen den Behandlungsarmen in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier beide Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Ein Zusatznutzen von Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Mehrwert von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept zeigt sich in einer deutlich höheren Rate an Patienten, für die eine Intervallverlängerung möglich ist. Gleichzeitig ist Faricimab vergleichbar mit Aflibercept im Hinblick auf die Verbesserung der Sehfähigkeit und die Verträglichkeit.</p> <p>Die Verlängerung der Therapieintervalle bei vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Therapieadhärenz fördern und damit den langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit sichern.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite II 2.1 Zeile 1 ff.	<p>Bezüglich der Anzahl der Aflibercept-Injektionen leitet das IQWiG für das zweite Jahr eine Anzahl von 2 bis 6 Injektionen aus der Fachinformation ab.</p> <p>Diese Berechnung ist mit Blick auf die Vorgaben der Fachinformation und der Leitlinien sowohl für die Unter- als auch die Obergrenze nicht sachgerecht.</p> <p><u>Untergrenze:</u></p> <p>Aus Sicht von Roche ist für die Bestimmung der Untergrenze zu berücksichtigen, dass entsprechend der Fachinformation von Aflibercept Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten nicht untersucht wurden (11).</p> <p>Damit beträgt bei einem maximalen Behandlungsintervall von 4 Monaten die Untergrenze der Behandlungen 3 Injektionen.</p> <p><u>Obergrenze:</u></p>	<p>Die Behandlung mit Aflibercept wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Anschließend kann dieses Behandlungsintervall aufrechterhalten oder in einem „Treat & Extend“-Dosierungsschema in 2- oder 4-wöchigen Schritten verlängert werden. Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten wurden nicht untersucht. Für die Kostenberechnung ergibt sich hieraus keine Auswirkung, da eine Verlängerung des Dosierungsintervalls über 4 Monate hinaus gemäß Fachinformation dennoch möglich ist. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen wurden nicht untersucht. Zur Berechnung der Obergrenze an Behandlungen wird das nach dem festen Initialschema erreichte 2-monatige Behandlungsintervall zugrunde gelegt.</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)
	<p>Gemäß Fachinformation ist neben der Verlängerung der Intervalle regelhaft auch die (erneute) Verkürzung der Intervalle angezeigt, wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert. Aus Sicht von Roche ist für die Bestimmung der Obergrenze zu berücksichtigen, dass Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen nicht untersucht wurden (11). Ergänzend sei hier auf die Ausführungen zum T&E in der Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur nAMD verwiesen. Darin wird dargestellt, dass bei persistierender oder erneuter Aktivität eine Verkürzung des Kontroll- und Behandlungsintervalls um 2 bis 4 Wochen angezeigt ist, wobei darauf geachtet werden sollte, dass ein Intervall von 4 Wochen nicht unterschritten wird (12).</p> <p>Damit beträgt bei einer indizierten Verkürzung der Behandlungsintervalle und einem minimalem Abstand von 4 Wochen die Obergrenze der Behandlungen 12 Injektionen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></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)
	Im zweiten Jahr sollte für Aflibercept eine Untergrenze von 3 und eine Obergrenze von 12 Injektionen angenommen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Mirshahi A, Mütter P, Khoramnia R. Erfolgreiche Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration in der klinischen Praxis. CME-Verlag, 2019.
2. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration : Stand Februar 2020. *Ophthalmologe*; 117(8):746–54, 2020. doi: 10.1007/s00347-020-01117-2.
3. Soubrane G, Cruess A, Lotery A, Pauleikhoff D, Monès J, Xu X et al. Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. *Arch Ophthalmol*; 125(9):1249–54, 2007. doi: 10.1001/archopht.125.9.1249.
4. Müller S, Ehlken C, Bauer-Steinhusen U, Lechtenfeld W, Hasanbasic Z, Agostini HT et al. Treatment of age-related neovascular macular degeneration: the patient's perspective. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 255(11):2237–46, 2017. doi: 10.1007/s00417-017-3739-1.
5. Varano M, Eter N, Winyard S, Wittrup-Jensen KU, Navarro R, Heraghty J. The emotional and physical impact of wet age-related macular degeneration: findings from the wAMD Patient and Caregiver Survey. *Clin Ophthalmol*; 10:257–67, 2016. doi: 10.2147/OPHTH.S92616.
6. Monés J, Singh RP, Bandello F, Souied E, Liu X, Gale R. Undertreatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration after 10 Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Real World: The Need for A Change of Mindset. *Ophthalmologica*; 243(1):1–8, 2020. doi: 10.1159/000502747.
7. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z et al. Retrospektive Untersuchung der Anti-VEGF-Behandlungsrealität und Wirksamkeit bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) in Deutschland : Behandlungsrealität von Ranibizumab bei nAMD in Deutschland. *Ophthalmologe*; 112(3):246–54, 2015. doi: 10.1007/s00347-014-3217-7.
8. Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, Williams DF. Visual Acuity Outcomes and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Intensity in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients: A Real-World Analysis of 49 485 Eyes. *Ophthalmology Retina*; 4(1):19–30, 2020. doi: 10.1016/j.oret.2019.05.017.
9. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*; 120(11):2292–9, 2013. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046.
10. DeCroos FC, Reed D, Adam MK, Salz D, Gupta OP, Ho AC et al. Treat-and-Extend Therapy Using Aflibercept for Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Prospective Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*; 180:142–50, 2017. doi: 10.1016/j.ajo.2017.06.002.
11. Bayer AG. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand Dezember 2022; 2022.
12. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Stellungnahme der DOG, der RG, und des BVA zur

Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration
2022; 2022.

5.2 Stellungnahme der DOG, RG und des BVA

Datum	25.01.2023
Stellungnahme zu	<i>Faricimab A22-110</i>
Stellungnahme von	<i>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Der Wirkstoff Faricimab (Handelsname Vabysmo[®], ATC-Code: S01LA09) ist erstmals Gegenstand der Nutzenbewertung. Es handelt sich um einen bispezifischen Antikörper vom Typ IgG1, der sowohl VEGF-A als auch Angiopoietin 2 hemmt. In den Zulassungsstudien wurde eine aktive Wirkstoffkonzentration von 120 mg/ml, entsprechend 6 mg auf ein Injektionsvolumen von 50 µl verwendet. Die der Bewertung zugrunde liegenden Studien (TENAYA NCT03823287 und LUCERNE NCT03823300) wiesen im Vergleich mit dem Wirkstoff Aflibercept ein Non-Inferiority-Design auf [1]. Wegen der Unterschiede, genaue patientenindividuelle Behandlungsintervalle in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität in den Faricimab-Armen und feste Behandlungsintervalle im Aflibercept-Arm, erlauben die Studiendaten keine abschließende Bewertung.</p> <p>In der inhaltlichen Beurteilung ist weniger von Bedeutung, dass die zuletzt aktualisierte Fachinformation von Aflibercept neben festen Behandlungsintervallen auch eine patientenindividuelle Verkürzung und Verlängerung der Intervalle aufgenommen hat [2]. Vielmehr würde man für einen Vergleich aussagekräftige Behandlungsgruppen benötigen, die einerseits Fachinformation und Empfehlungen der wissenschaftlichen Gesellschaften abbilden [3,4], die andererseits aber auch mit vergleichbaren Schemata (mit individueller Anpassung), also identischen Kriterien behandelt werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden RCTs TENAYA und LUCERNE vor, in denen jeweils Faricimab mit Aflibercept verglichen wurde.</p> <p>In beiden Studien wurde Aflibercept nach Initiierung mit 3-monatlichen Injektionen nach einem festen Schema alle 8 Wochen über einen Studienzeitraum von insgesamt 2 Jahren appliziert. Im Interventionsarm wurde dagegen in beiden Studien gemäß Fachinformation von Faricimab ein flexibles Dosierungsschema mit patientenindividuellen Behandlungsintervallen von bis zu 16 Wochen eingesetzt. Da in beiden Studien die Flexibilisierung, welche</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom IQWiG benannte Beobachtungszeit von 24 Monaten entspricht angesichts der Chronizität der Erkrankung eher einer Minimalforderung an einen aussagekräftigen Nachbeobachtungszeitraum.</p> <p>2. Grundsätzlich ist die Thematik der Belastung der Betroffenen relevant. Längere Behandlungsintervalle bei hoher und langfristiger Wirksamkeit könnten im klinischen Alltag die Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten nach einem geringeren injektionsbedingten Behandlungsaufwand erfüllen.</p> <p>In den Interventionsarmen der Zulassungsstudien mit Faricimab wurde nach 4 initialen intravitrealen Medikamenteneingaben in monatlichem Abstand je nach Krankheitsaktivität in den Wochen 20 und 24 nach Behandlungsbeginn Faricimab in ein flexibles Dosierungsschema mit patientenindividuellen Behandlungsintervallen von 8, 12 oder 16 Wochen bis zum Ende des ersten Behandlungsjahres verabreicht [5]. Wünschenswert wäre ein Beleg dafür, dass in der Gruppe mit längeren Intervallen (Q16 oder Q12) tatsächlich keine schlechtere Wirkung als in der Q8-Untergruppe resultiert. Dafür wäre beispielsweise eine stratifizierte Darstellung von Subgruppen (Läsionsgröße, Netzhautdicke) hilfreich gewesen (Visus, Netzhautdicke, Visusverlust). Außerdem ist für den Verlauf die Referenzgröße des erreichten Visusgewinns bzw. der erreichten Netzhautdicke nach 20 Wochen entscheidend.</p> <p>In Abwesenheit solcher Daten deuten die Fluktuationen in den Diagrammen (Anhang 4 G Sehschärfe S. 13ff, Morphologische</p>	<p>gemäß Fachinformation für Aflibercept möglich ist, nicht vorgesehen war, werden aufgrund der resultierenden Ungleichheit zwischen den Behandlungsarmen in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier beide Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Ein Zusatznutzen von Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Veränderungen S. 24ff.) mit Anstiegen der Netzhautdicke bei längerem Abstand zur letzten Medikamentengabe auf die Möglichkeit einer Unterbehandlung in einzelnen Patientengruppen mit langen Therapieintervallen hin. Im Behandlungsalltag bedeutet eine niedrigere Anzahl von Behandlungen zwar auch eine geringere Rate möglicher Komplikationen wie der Anzahl infektiöser Endophthalmitiden (mit Gefahr der Erblindung). Die Verlängerung der Intervalle sollte aber nicht mit dem Preis einer zwischenzeitlichen relevanten Zunahme intraretinaler Flüssigkeit verbunden sein, weil dadurch irreversible Funktionsminderungen resultieren können.</p> <p>Für Behandler und Patienten wäre somit eine vollständige Transparenz der Studiendaten wünschenswert [6,7].</p> <p>Die Fachinformation von Faricimab [8] beschreibt die Wiederbehandlung liberaler als das in den Zulassungsstudien mit dem verwendeten Algorithmus umgesetzt wurde:</p> <p><i>„Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen auf bis zu 16 Wochen (4 Monate) verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Behandlungsintervalle mit weniger als 4 Wochen zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht. Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen. Es besteht jedoch</i></p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den Injektionen.“</i></p> <p>3. Die Nutzenbewertung geht nicht auf okuläre Nebenwirkungen wie Risse des retinalen Pigmentepithels (RPE) ein. Im Modul 3 B (Seite 59) wird darauf hingewiesen, dass die Rate der Risse in „...der Faricimab-Gruppe [...] höher (2,9 %) als in der Aflibercept-Gruppe (1,4 %)“ war. Weil solche Ereignisse mit Blutungen einhergehen können, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen, dass es sich um eine unerwünschte Nebenwirkung mit potentiellen Folgekosten und Nachteilen für den funktionellen Verlauf handeln kann. Außerdem reicht die Größe der Stichprobe eventuell nicht aus, um Risikofaktoren zu identifizieren oder die tatsächlichen Auswirkungen auf die Sehfunktion abschließend zu beurteilen.</p> <p>4. Mit Faricimab steht eine weitere effektive Option für die Therapie zur Verfügung, die über einen weiteren Wirkungsmechanismus verfügt und – über den Einsatz des unbehandelten neovaskulären AMD hinaus - nach einem unzureichenden Ansprechen auf die bisherigen Behandlungsoptionen eingesetzt werden kann. Erste Ergebnisse lassen vermuten, dass Faricimab für diese Patienten eine sinnvolle Behandlungsoption darstellen kann.</p> <p>5. Was die Abschätzung der GKV-Zielpopulation betrifft, werden relevante Kritikpunkte bereits angesprochen. Die Stichprobe der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu okulären Nebenwirkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V erfolgt auf Basis des Anwendungsgebiets und der von der Zulassung umfassten Zielpopulation.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet. Die breitere Spanne im</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgungsforschung (DADB) hat neben der Unschärfe der verwendeten Codes auch den Nachteil, dass die Versorgung in Selektivverträgen nicht abgebildet ist. Somit ist der Einschätzung des IQWiGs zuzustimmen, dass die berichtete Obergrenze die tatsächliche Prävalenz eher unterschätzen dürfte.</p> <p>Somit sollte die Auswertung der Codierung H35.30 über die Routinedaten hinausgehen. Die Kostenträger könnten die Datenlage durch eine größere Transparenz und Berichte der Behandlungszahlen und Qualitätsparameter in Selektivverträgen verbessern.</p>	<p>vorangegangenen Verfahren im selben Anwendungsgebiet zum Wirkstoff Brolucizumab erscheint trotz der methodischen Schwächen angemessener, um der bestehenden Unsicherheit Rechnung zu tragen. Dem Beschluss werden daher nicht die im Dossier vorgelegten Zahlen, sondern die Zahlen aus dem Beschluss zu Brolucizumab vom 03. September 2020 im selben Anwendungsgebiet zugrunde gelegt.</p> <p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier zum Wirkstoff Brolucizumab ist grundsätzlich nachvollziehbar und liegt in einer plausiblen Größenordnung. 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DOG, RV, BVA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Für die Vergleichsgruppen in der Kostenschätzungen sollten die großen Schätzintervalle (Modul 3 B 3.3.4) nicht davon ablenken, dass die Möglichkeit von Unterschieden z.B. des Anteils Kontrolluntersuchungen pro Behandlung zwischen den Wirkstoffen gegeben ist. Außerdem enthalten die Schätzungen noch nicht zu erwartende Auswirkungen der zugelassenen Biosimilars.</p> <p>Von daher könnten repräsentative Stichproben sinnvoll sein, die eine Beurteilung der Kosteneffizienz im klinischen Einsatz erlauben.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu den Therapiekosten werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, Figueroa MS, Lin H, Holz FG, Patel V, Lai TYY, Silverman D, Regillo C, Swaminathan B, Viola F, Cheung CMG, Wong TY; TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022 Feb 19;399(10326):729-740. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00010-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00010-1)
2. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Stand Februar 2020. *Ophthalmologie* 2020; 117(8): 746-754. <https://dx.doi.org/10.1007/s00347-020-01117-2>
4. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft e. V. (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Stand 15.10.2022. *Ophthalmologie*. 2022 Dec 13. German. <https://dx.doi.org/10.1007/s00347-022-01773-6>
5. Khanani AM, Guymer RH, Basu K, Boston H, Heier JS, Korobelnik JF, Kotecha A, Lin H, Silverman D, Swaminathan B, Willis JR, Yoon YH, Quezada-Ruiz C. TENAYA and LUCERNE: Rationale and Design for the Phase 3 Clinical Trials of Faricimab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Sci*. 2021 Nov 17;1(4):100076. <https://dx.doi.org/10.1016/j.xops.2021.100076>.
6. Marckmann G, Strech D. Datentransparenz - ein ethischer Imperativ? Eine Problemskizze. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2011;105(3):207-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2011.03.009>.
7. Hawkes N. European drug agency launches website giving open access to trial data. *BMJ*. 2016 Oct 21;355: i5700. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5700>
8. Roche. Vabysmo 120 mg/ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

5.3 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.2.2023
Stellungnahme zu	Faricimab (Vabysmo)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

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 16. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Faricimab (Vabysmo) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Faricimab ist u. a. zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Ranibizumab oder Aflibercept fest. Es konnten keine für die Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert werden, weshalb das IQWiG in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt erachtet. Dies deckt sich mit der Einschätzung des Herstellers, der im Dossier für dieses Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen beansprucht hat.</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 Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen 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</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind 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>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

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

hier: Faricimab (D-866 + D-886)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 20. Februar 2023

von 12:01 Uhr bis 12:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Stuwe

Frau Dr. Berning

Herr Dr. Buhck

Herr Zortel

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Ophthalmologische Gesellschaft (DOG):**

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz

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

Herr Dr. Gloede

Herr Dr. Tilke

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zum Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung Faricimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems. Wir haben es hier mit einem § 35 a-Verfahren, Markteinführung zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, als Fachgesellschaften die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, die Deutsche Diabetesgesellschaft, die Retinologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, als weitere pharmazeutische Unternehmer Böhlinger Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma AG müssten anwesend sein: Frau Dr. Stuwe, Frau Dr. Berning, Herr Dr. Buhck und Herr Zortel, für diverse ophthalmologische Fachgesellschaften in Personalunion Herr Professor Dr. Ziemssen, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Gallwitz – nein, er ist nicht da, schade –, für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Dr. Gloede und Herr Dr. Tilke – Fragezeichen – und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat. Ich frage noch einmal: Ist Herr Gallwitz anwesend? – Nein. Vielleicht kommt er noch. Ist noch jemand eingewählt, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit, zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung einige einführende Bemerkungen zu machen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Roche? – Frau Stuwe, bitte.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Das mache ich gerne, vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen mündlichen Anhörung. Wir wurden zu beiden Indikationsgebieten eingeladen. Sie haben nur das eine erwähnt. Wir würden heute gern zu beiden sprechen, aber zuerst stellt sich unser Team kurz vor.

Frau Dr. Berning (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Beate Berning. Ich vertrete den Bereich HTA und war für die Erstellung des Faricimab-Nutzendossiers verantwortlich.

Herr Dr. Buhck (Roche): Guten Tag! Hartmut Buhck ist mein Name. Ich bin von Beruf Arzt und freue mich auf die Diskussion der medizinischen Aspekte dieses Verfahrens.

Herr Zortel (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Max Zortel. Ich bin der verantwortliche Statistiker für die Dossiererstellung.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Mein Name ist Evelyn Stuwe. Ich leite bei HTA das Team in der Ophthalmologie. Wir besprechen heute das Medikament Faricimab zur Behandlung des diabetischen Makulaödems und der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sage es der guten Ordnung halber noch einmal: Das sind die Dossiers 866 und 886.

Frau Dr. Stuwe (Roche): So ist es. – Das diabetische Makulaödem ist zum einen eine Folgeerkrankung des Diabetes, bei der es zu einem pathologischen Wachstum von Blutgefäßen, Einblutungen und Flüssigkeitsansammlungen in der Netzhaut kommt. Das führt in der Folge zu einer Einschränkung des Sehvermögens. Wie gesagt, die Patienten sind Diabetiker und haben oftmals zusätzlich zum Makulaödem weitere Begleiterkrankungen.

Die zweite Indikation, die neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration, ist eine altersbedingte Erkrankung, der ebenfalls ein pathologisches Wachstum von Blutgefäßen zugrunde liegt. Auch hier werden zentrale Strukturen des Sehens beschädigt. Die Patienten haben neben ihrem eingeschränkten Sehvermögen häufig altersbedingt auch andere Erkrankungen. Beiden Erkrankungen ist gemein, dass sie unbehandelt zur Erblindung führen können.

Die momentanen Therapiestandards, die VEGF als Zielmolekül haben, erreichen insgesamt schon sehr gute Wirksamkeiten. In den meisten Fällen kann die Sehkraft wieder verbessert werden. Nach der Verbesserung steht die Erhaltung der Sehkraft im Vordergrund. Hierfür sind regelmäßige und in vielen Fällen lebenslange Injektionen ins Auge notwendig.

Schauen wir uns an, wie die Behandlungsrealität für Patientinnen und Patienten aussieht: Für die Behandlung selbst benötigen die Patienten eine Begleitperson, die je nach Anreiseaufwand für mindestens einen halben Tag zur Verfügung stehen muss. An die Injektion schließen sich zwei Nachkontrollen an, und für die erste Kontrolle wird auch eine Begleitung benötigt. Die Patienten haben, wie schon gesagt, meist weitere Erkrankungen, deren Termine zusätzlich koordiniert werden müssen. Zu diesem organisatorischen Aufwand kommt häufig die Angst vor der Injektion oder auch die psychische Belastung, die die Injektionstermine mit sich bringen.

Die insgesamt hohe Behandlungslast kann dazu führen, dass Patientinnen und Patienten einzelne Termine nicht wahrnehmen – das betrifft bis zu 50 Prozent der Patienten – oder im schlimmsten Fall die Behandlung abbrechen. Das kann zum Verlust der wiedergewonnenen Sehkraft und letztlich zur Erblindung führen.

Wie gesagt, die Wirksamkeit der bisher verfügbaren Behandlungsmethoden ist gut. Was die Patientinnen und Patienten dringend brauchen, sind weniger Spritzen bei gleicher Wirksamkeit; denn die Therapietreue der Patientinnen und Patienten ist für den Behandlungserfolg von zentraler Bedeutung.

Wir besprechen heute die Nutzenbewertung von Faricimab. Das ist ein innovativer bifunktionaler Antikörper, der zusätzlich zu dem Wachstumsfaktor VEGF noch Angiopoietin 2 als Zielstruktur hat. Angiopoietin 2 ist an Entzündungsprozessen beteiligt, und Faricimab greift somit an zwei zentralen Punkten der Krankheitsentstehung an. Die Wirksamkeit von Faricimab wurde in beiden Indikationen in jeweils zwei doppelt maskierten, randomisiert kontrollierten Studien nachgewiesen. Insgesamt liegen uns Daten von ungefähr 2 400 Patientinnen und Patienten vor.

Beim Aufsetzen der Studien bestand bezüglich des Kontrollarms folgendes Dilemma: Laut Zulassung konnte Aflibercept im ersten Behandlungsjahr in einem festen achtwöchentlichen Intervall oder nach einem flexiblen Treat and Extend-Schema eingesetzt werden. Die Wirksamkeit dieses flexiblen Treat and Extend-Schema war allerdings im Vergleich zu dem achtwöchigen Intervall noch nicht belegt. Um einen evidenzbasierten Kontrollarm zu haben, wurde Aflibercept in den vorliegenden Studien in einem achtwöchentlichen Intervall verabreicht.

Für die neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration und für das zweite Behandlungsjahr des diabetischen Makulaödems hat der G-BA in vorherigen Verfahren diese feste Anwendung als nicht geeignete Umsetzung der zVT gesehen. In den Studien zum diabetischen Makulaödem erfüllen wir allerdings für das erste von zwei Behandlungsjahren die Vorgaben der zVT. Was wir auch sehen, ist, dass sich der Behandlungseffekt des ersten Jahres im zweiten Jahr fortsetzt.

Bevor wir nun kurz auf die Ergebnisse unserer Studien eingehen, möchten wir kurz einen Aspekt der Nutzenbewertung ansprechen: Im Bericht des IQWiG wird für die zVT Aflibercept die Anzahl der minimalen und maximalen Injektionen pro Jahr berechnet. Diese Berechnung des IQWiG entspricht nicht den Angaben der Fachinformation. Als theoretische Untergrenze müssten hier drei Injektionen angenommen werden, als Obergrenze zwölf Injektionen.

Was zeigen nun die Ergebnisse unserer Studien? Unsere Studien zeigen, dass sich beim diabetischen Makulaödem unter Faricimab klinisch relevante morphologische Parameter stärker verbessern als unter Aflibercept. Das sind die Reduktion der zentralen Subfelddicke, die Abwesenheit des Ödems und die Abwesenheit der intraretinalen Flüssigkeit. Man spricht hier auch von der Trocknung des Auges. Die genannten Parameter bilden wiederum die Basis für die Entscheidung über die Injektionsintervalle. Eine bessere Trocknung ermöglicht eine Verlängerung des Injektionsintervalls.

Momentan benötigen Patientinnen und Patienten mehrheitlich alle acht bis zwölf Wochen eine Spritze ins Auge. Es gibt klinische Studien, die die Injektionsintervalle untersuchen. Sie zeigen, dass circa 40 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Aflibercept ein Behandlungsintervall von zwölf Wochen oder länger erreichen. Unsere Studien zeigen, dass in beiden Indikationen unter Faricimab fast 80 % der Patientinnen und Patienten Behandlungsintervalle von zwölf Wochen oder länger erreichen. Das sind fast doppelt so viele wie unter Aflibercept. Ein Großteil der Patienten bleibt auf diesen langen Intervallen. Etwa 60 Prozent der Patienten unter Faricimab benötigen sogar nur drei Injektionen pro Jahr, was einer Verlängerung auf 16 Wochen entspricht, also eine Spritze alle vier Monate.

Da unsere Studien doppelt maskiert durchgeführt wurden, erhielten die Patienten Scheininjektionen. Dadurch war eine verminderte Behandlungslast für die Patienten in unseren Studien nicht erlebbar und kann sich deshalb auch nicht in einer verbesserten Lebensqualität widerspiegeln. Mit Faricimab kann perspektivisch die Mehrheit der Patienten ein Intervall von 16 Wochen erreichen. Aus unserer Sicht stellt diese Verlängerung eine große Chance und einen therapeutischen Mehrwert für Patienten, Behandler und für das System dar; denn jede Spritze ins Auge bedeutet für den Patienten eine hohe zeitliche, organisatorische und psychische Belastung. Jede Spritze birgt das Risiko für Nebenwirkungen, und jede Spritze mehr birgt die Gefahr, dass der Patient die Behandlung abbricht.

Daher sehen wir in der Intervallverlängerung bei gleicher Wirksamkeit und Verträglichkeit für die Patienten mit einer neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration einen Nutzen und für Patienten mit einem diabetischen Makulaödem einen Zusatznutzen. – Vielen Dank. Wir freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Stuwe. – Frau Kunz, GKV-SV, mit der ersten Frage. Bitte schön.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zum Anwendungsgebiet diabetisches Makulaödem. Es hatte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal bestkorrigierte Sehschärfe gezeigt. Das IQWiG

hat gesagt, dass nicht hervorgeht, ob eine Einordnung als schwerwiegend oder schwer möglich wäre. Die Frage ist: Können Sie nachreichen, in welche Kategorie dieses eingeordnet werden kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Hallo?

Herr Zortel (Roche): Zur Effektmodifikation kann ich sagen, dass wir uns jegliche Subgruppen angeschaut und die Bewertung der Subgruppen im Dossier dargelegt haben. Bei den Endpunkten, die wir dargestellt haben, kann es einzelne Endpunkte geben, bei denen so ein signifikanter P-Wert aufgetaucht ist, aber wir haben keine durchgängige und konsistente Signifikanz in den Subgruppen gesehen, sodass wir das nicht als Effektmodifikation angesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, Sie haben das nicht noch einmal auseinanderdividiert und können dazu nichts nachreichen. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Okay, vielen Dank. Das ist schade, aber wenn es nicht nachgereicht werden kann, ist es so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen, bitte. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wie gehen Sie mit Aflibercept um? Mittlerweile wurde beim diabetischen Makulaödem die Fachinformation geändert. Das heißt, man kann schon im ersten Jahr flexibler dosieren. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, wie die Erfahrung ist, wenn man bei Aflibercept ein flexibleres Dosierungsschema wählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Ziemssen, Sie sind heute die Kliniker.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich bin leider nur allein, aber ich versuche, das abzudecken. – Es ist sicher so, dass eine gewisse Liberalität einer Fachinformation Herausforderungen im Alltag bietet. Das wünscht man sich, gerade wenn man viel mit Studien, Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung zu tun hat, manchmal noch etwas genauer und strikter. Grundsätzlich haben wir es bei der Indikation des diabetischen Makulaödems damit zu tun, dass wir häufig beidseitige Befunde haben, das heißt, dass Patienten oft an beiden Augen betroffen sind und dass dort die Flexibilisierung recht schnell an ihre Grenzen stößt, weil es gerade in der Anfangszeit, in der noch ein hoher Behandlungsbedarf besteht und beidseitig behandelt werden muss, schwierig ist, wenn es eine Asymmetrie gibt. Dann steht im Raum, welches Auge den Takt vorgibt, also das Intervall definiert, wenn man extendiert.

Insofern ist das durchaus etwas, was sich im Laufe der Behandlung zunehmend auswirkt, dass wir die Freiheit haben, die Intervalle entsprechend zu verlängern. Das reduziert nicht nur die angesprochene Belastung der Patienten mit Transport und Kontrollen, Zeitaufwand und Kosten, sondern es reduziert auch für jede Injektion das Infektionsrisiko. Deshalb muss man immer sehr kritisch darum bemüht sein. In den Empfehlungen der Fachgesellschaften haben wir deshalb ganz stark definiert, so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig. Trotzdem – lange Antwort – ist das im Alltag recht herausfordernd.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Sie haben eine Nachfrage.

Frau Bickel: Ja. Sie haben gerade gesagt, es können beide Augen betroffen sein, insbesondere beim Makulaödem, was es vielleicht schwieriger macht, die Flexibilisierung so zu gestalten, wie man es möchte. Aber das muss dann für Faricimab auch gelten. Das gilt nicht nur für Aflibercept. Die

Problematik, dass beide Augen betroffen sind und dass möglicherweise ein Auge den Takt vorgibt, betrifft beide Präparate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Das ist grundsätzlich richtig. Wenn ich davon ausgehe, dass ich von vornherein schon früher eventuell auf lange Intervalle komme, kann sich trotzdem dort ein Delta darstellen. Es ist aus den verschiedenen, zum Teil schon genannten Gründen in den Studien nicht möglich gewesen, das zu zeigen. Als Wissenschaftler hätten wir uns noch stärker gewünscht, dass man größere Studien und stärkere, vielleicht einheitliche Wiederbehandlungsschemata Head-to-Head anschauen würde. Auf der anderen Seite muss man einräumen, dass diese zVT-Auswahl verfahrensbedingt mit dem ursprünglich in der Fachinformation definierten Wiederbehandlungsalgorithmus für Aflibercept so gewählt wurde, wie sie gewählt worden ist. Trotzdem muss man vielleicht kritisch anmerken: Angesichts der Heterogenität der Erkrankung – das spricht auch aus Ihrer Frage, der Anteil mit bilateralen Befunden und den einseitig Betroffenen – lässt uns mit einer Restunsicherheit zurück, bei welchen Patientengruppen sich dieser Vorteil möglicher längerer Intervalle wirklich auszahlen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Frau Bickel, eine Nachfrage, oder ist die Frage beantwortet? – Danke schön. Dann Frau Kunz, GKV-SV, danach Herr Gehrig von der Patientenvertretung. Bitte schön, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen zum Thema Vorbehandlung. Zum einen würde ich gern den pharmazeutischen Unternehmer fragen: In den beiden Studien waren circa 22 Prozent der Patienten vorbehandelt. Die Frage geht dahin: Kann man davon ausgehen, dass die Patienten praktisch therapierefraktär waren, dass diese Vorbehandlung nicht mehr angesprochen hat? Das wäre die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

An Herrn Ziemssen als Vertreter der Kliniker habe ich die Frage, wie man in der Praxis mit therapierefraktären Patienten umgeht. In den Stellungnahmen gab es eine Aussage, dass der Wechsel innerhalb der anti-VEGF-Gruppe in selektiven Fällen wirksam sein kann. Dazu wollte ich gern eine Erläuterung hören. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wir beginnen mit dem pU. Wer macht das? – Frau Berning.

Frau Dr. Berning (Roche): Das ist richtig. Es gab in unseren Studien auch vorbehandelte Patienten. Leider liegen uns keine Daten dazu vor, ob diese therapierefraktär waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Berning. – Herr Professor Ziemssen, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Im klinischen Alltag ist nicht ganz so trivial zu definieren, was „therapierefraktär“ genau meint, genauso wie die Definition einer Nonresponse oder eines Nichtansprechens schwierig ist. Trotzdem ist es so, dass man da sinnvolle Begriffsdefinitionen hat. Man orientiert sich bei beiden hier diskutierten Erkrankungen, also bei der neovaskulären Makuladegeneration und beim diabetischen Makulaödem, sehr stark an der Morphologie, also an dem Rückgang der Netzhautschwellung, der retinalen Flüssigkeit. In der Situation, wenn man trotz wiederholter Behandlung ein unzureichendes Ansprechen sieht, ist es durchaus so, dass ein Therapiewechsel in Erwägung gezogen werden sollte.

Das Problem ist, dass die Evidenz hier noch sehr mager ist. Das heißt, es gab mit Einführung der zweiten, dritten Präparate erste Wechselstudien, die allerdings methodisch gesehen viele Probleme zeigten, weil die Patienten sehr oft primär gewechselt wurden, die nicht sicher allein aufgrund eines schlechteren Ansprechens eine Krankheitsaktivität zeigten, sondern aufgrund zum Beispiel einer vorhergehenden Unterbehandlung. Es gibt sehr wenige randomisierte Studien, die aus einer suffizienten Therapie heraus definiert den Therapiewechsel richtig cross over in beide Richtungen untersuchen. Hier gibt es Signale, dass es durch den Therapiewechsel einen Vorteil gibt. Ein Beispiel ist eine aktuelle Studie aus dem New England Journal cross over von Bevacizumab Richtung Aflibercept, aber es sind noch sehr wenige Studien. Deshalb ist es in dieser Empfehlung diese relativ weiche Aussage und Formulierung geworden, weil es keine klare Evidenz dafür gibt, dass man sagen kann, das ist der harte Algorithmus für den Therapiewechsel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Frau Kunz, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Die zweite Teilfrage wurde beantwortet. Zur ersten Teilfrage habe ich eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Kunz: Verstehe ich das richtig, dass dann von den vorbehandelten Patienten bei einer vorangegangenen Therapie, die gegebenenfalls ausreichend war, Patienten umgestellt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Berning, machen Sie das wieder?

Frau Dr. Berning (Roche): Alle Patienten, die in die Studien eingeschlossen wurden, wurden entsprechend der Randomisierung auf die Arme eingestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Berning. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Das hat meine Frage nicht ganz beantwortet. Ich bezog mich auf die vorbehandelten Patienten. Diese waren mit verschiedenen anti-VEGF-Therapien vorbehandelt, also auch mit Ranibizumab oder Bevacizumab. Meine Frage ging dahin, ob es darunter Patienten gab, die keine Umstellindikation hatten, auch wenn es keine klare Definition dafür gibt, wie wir jetzt gehört haben, die gut eingestellt waren und für die Studie umgestellt wurden.

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

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es gibt beim Start einer solchen Studie immer relativ strenge Aktivitätskriterien. Das heißt zum Beispiel, dass beim diabetischen Makulaödem eine Mindesthöhe des Ödems vorhanden sein muss, sodass man nicht davon ausgehen kann, dass es Patienten waren, die unter einer vorherigen Therapie gut und stabil liefen und einfach nur gewechselt worden sind, sondern das waren durchaus Patienten, die einen eindeutigen Behandlungsbedarf hatten, entsprechend auch bei der neovaskulären Makuladegeneration eindeutige angiografische Kriterien über das Reading Center validiert und im OCT klare Aktivitätskriterien, sodass man sagen muss, das waren aktive, behandlungsbedürftige Befunde und keine reinen Wechselpatienten, wo man gesagt hat, die waren unter der vorhergehenden Therapie ruhig und stabil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Kunz, geht das mit dieser Ergänzung?

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Das war sehr gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Gehrig und danach Frau Bickel.

Herr Gehrig: Meine Frage richtet sich sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an Herrn Professor Ziemssen und bezieht sich auf das Nebenwirkungsprofil. Gibt es schon eine Einschätzung zur Immunogenität dieses bispezifischen Antikörpers? Gibt es aus den bisherigen Daten oder aus Plausibilitätserwägungen Hinweise darauf, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko an sterilen Endophthalmitiden bzw. retinalen Vaskulitiden zu erwarten ist? Hintergrund meiner Frage sind die Erfahrungen, die mit einer der zugelassenen Vorgängersubstanzen gemacht wurden, bei denen nach Markteinführung eine leicht erhöhte Rate an diesen Komplikationen beobachtet wurde. Ist so etwas auch für Faricimab als bispezifischen Antikörper denkbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gehrig. – Beginnen wir mit dem pU. Herr Buhck für Roche und danach Herr Ziemssen.

Herr Dr. Buhck (Roche): Dieser Frage gehen wir sehr aktiv nach. Im Moment haben wir solche Signale noch nicht gesehen. Wir haben in den Zulassungsstudien eine sehr solide Evidenzgrundlage mit 1 200 Patienten unter Faricimab über zwei Jahre beobachtet. Wir haben mittlerweile weltweit – in Amerika ist die Zulassung schon etwas älter – knapp 500 000 Vials in Verkehr gebracht, und aktuell gibt es keine Signale in dieser Richtung. Das heißt nicht, dass das nicht passieren kann – wir sind alle keine Hellseher –, aber wenn es passieren würde, würden wir das sicherlich sofort mitbekommen, zumal die Patienten aus den Zulassungsstudien in weiteren Studien für die Verträglichkeit eingeschlossen wurden. Wir beobachten das fortlaufend. Im Moment gibt es keine Signale in der Richtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buhck. – Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Im Prinzip ist nicht mehr viel zu ergänzen. Die Sensibilität für solche Ereignisse war nach den Erfahrungen mit Brolicizumab erhöht, sodass weltweit alle sehr genau hingeschaut haben und es auch neue experimentelle Daten zum Beispiel zu ADA zu Aflibercept gibt. Aber erfreulicherweise zeigt der Einsatz in der Klinik aktuell keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko. So etwas ist sehr selten, wahrscheinlich auch nicht immer sicher substanzspezifisch, aber gerade die angesprochene Vorerfahrung durch die frühere FDA-Zulassung, die wir in Europa immer mit einem weinenden Auge sehen, weil wir dementsprechend fast ein Jahr später dran sind, gibt uns doch größere Sicherheit, dass vorerst Signale in einer entsprechenden Relevanz nicht zu erwarten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ziemssen. – Herr Gehrig, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Gehrig: Ja, schönen Dank. Sie ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage an Herrn Professor Ziemssen bezüglich Ihrer Stellungnahme. Ich beziehe mich auf eine Aussage bei der neovaskulären AMD. Dort wird die Aussage Ihrer Fachgesellschaft getroffen, dass es eine Behandlungsalternative darstellt, wenn ein unzureichendes Ansprechen auf die bisherigen Behandlungsoptionen besteht. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern, weil das eher als Secondline gesehen wird?

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

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Die Formulierung war meiner Erinnerung nach hauptsächlich dahin intendiert, klarzustellen, dass wir uns in Bezug auf die Therapieauswahl und Therapiefreiheit immer freuen, wenn wir einen Pfeil mehr im Köcher haben. Das war nicht allein auf die Situation beschränkt, dass es eine Ausweich- oder Reservetherapie ist. Die schwierige Situation ist nichtsdestotrotz im Einzelfall, wenn wir zwei Therapiealternativen haben, in welche Richtung man informiert oder berät. Das habe ich vorhin versucht, anzudeuten. Wir würden uns durchaus wünschen, es gebe noch mehr direkte vergleichende Evidenz, die uns Hinweise geben würde, eventuelle potenzielle feine Unterschiede zu kennen und darüber informieren zu können. Die Erkrankungen sind in ihrer Breite relativ groß, und die Heterogenität bedingt sicher, dass nicht alle Patienten auch optimal mit diesen langen Intervallen versorgt sind. Wir haben ein Interesse daran, auch jene frühzeitig zu detektieren und zu identifizieren, die vielleicht mit den ganz langen Intervallen unterbehandelt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet? – Ja. Gibt es weitere Fragen? – Frau Witt, GKV-SV.

Frau Witt: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage an den pU zur Safety. Gab es da Auflagen der EMA? Soweit ich gesehen habe, wurden noch einmal post-authorisation long-safety-Studien beauftragt. Können Sie dazu etwas sagen? Oder haben Sie vielleicht noch andere vergleichende Studien laufen?

An den Kliniker: In der Stellungnahme der Fachgesellschaft wurde bei der neovaskulären AMD explizit auf die okulären Nebenwirkungen hingewiesen. Vielleicht können Sie ausführen, was das für den Verlauf bedeutet bzw. welche Folgen das insgesamt hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. – Zuerst der pU. Frau Dr. Berning, bitte.

Frau Dr. Berning (Roche): In beiden Indikationen, beim DMÖ und in der nAMD, haben wir Langzeitstudien laufen, die alle Patienten, die eingeschlossen waren, über zwei Jahre beobachten, gerade weil uns das Thema Verträglichkeit sehr wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die Frage war noch konkreter. Gab es auch Beauftragungen durch die EMA, oder ist das aus eigenem Antrieb?

Frau Dr. Berning (Roche): Es war aus eigenem Antrieb – die Studien waren von Anfang an so geplant – und keine Auflage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Ziemssen zum zweiten Teil, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Wir hatten als okuläre Nebenwirkung den Riss des retinalen Pigmentepithels angesprochen. Das ist eine sehr seltene Nebenwirkung, die bei allen dieser Substanzen gesehen wird. Es gab dort einen kleinen numerischen Unterschied, wenn ich mich richtig erinnere, von 1,4 bei Aflibercept zu 2,9 bei Faricimab. Das ist bei der Fallzahl sicher noch kein Signal, das uns Sorgenfalten auf die Stirn treibt, aber wo man zu diesem frühen Zeitpunkt noch genauer hinschauen muss, was im klinischen Alltag oder in den Nachbeobachtungsstudien, die laufen, gesehen wird. Das waren sehr wenige Fälle, deshalb ist es vom IQWiG entsprechend bewertet worden. Allerdings muss man zu dieser frühen Phase vorsichtig sein, ob sich das in späteren Daten als klinisch relevanter Unterschied darstellt oder nicht.

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

Frau Witt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch eine Frage zum Anwendungsgebiet diabetisches Makulaödem an Herrn Professor Ziemssen. In den Studien waren circa 13 Prozent der Patienten mit Bevacizumab vorbehandelt. Bevacizumab wird in Deutschland aufgrund der fehlenden Zulassung nachrangig eingesetzt. Uns interessiert die Frage: Kann man aus Ihrer Sicht aus den Ergebnissen für diese Patienten Rückschlüsse für die Nutzenbewertung gerade im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext ziehen? Sie haben auf eine Studie hingewiesen, die den Switch von Bevacizumab auf einen anderen anti-VEGF-Inhibitor thematisiert. Uns hat die Frage umgetrieben, ob man hier Rückschlüsse gerade im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext ziehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Der Medikamenteneinsatz ist in Deutschland sehr stark regional aufgeteilt und unterschiedlich und unter anderem stark durch die Organisation innerhalb von Selektivverträgen geprägt. Es ist durchaus möglich, dass in der Indikation des diabetischen Makulaödems in einer Subgruppe die dauerhafte Therapie mit Bevacizumab den anderen Substanzen unterlegen ist, und zwar bei den Patienten mit einem besonders ausgeprägtem Ödem oder mit einer besonders schlechten Sehschärfe unter 05. Eine Möglichkeit, wie man trotzdem mit Bevacizumab starten kann, wurde in der genannten Studie untersucht, dann nämlich, wenn ich entsprechend konsequent kontrolliere und nach klaren Kriterien auf ein anderes Präparat wechsele. Das wird meines Wissens flächendeckend noch nicht innerhalb deutscher Selektivverträge abgebildet. Das ist auch eine sehr rezente Studie, die sicher in die zukünftigen Stellungnahmen einfließen wird.

Ich denke angesichts des Anteils von 13 Prozent mit Bevacizumab vorbehandelter Patienten innerhalb der Faricimab-Studien nicht, dass das einen relevanten Ausschlag beim Therapiestart gegeben hat. Dann hätten wir wahrscheinlich in den Gruppen, was das morphologische Ansprechen angeht, deutlichere Unterschiede gesehen. Ich denke, dass auf solche Inhomogenitäten in den Analysen geachtet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Frau Kunz, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ja, meine Frage wurde beantwortet. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Noch einmal kurz zu Bevacizumab eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Das betraf beide Arme, nicht nur den Arm von Aflibercept, sondern auch von Faricimab. Das ist kein Problem, das nur den Aflibercept-Arm betrifft. Bei Herrn Professor Ziemssen habe ich herausgehört, dass es eigentlich dem deutschen Versorgungskontext entspricht, weil die Krankenkassen genau solche Selektivverträge schließen, wo Bevacizumab eingesetzt werden soll, was deutlich kostengünstiger ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Ziemssen, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich kann Frau Bickel nur zustimmen. Das war eine richtige Zusammenfassung. Das hat sie richtig festgestellt. Weil sich der Anteil von mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten in der Studie nicht völlig identisch auf beide Studienarme aufteilt, aber trotzdem durch die Randomisierung relativ ähnlich verteilt ist, würde ich es für unwahrscheinlich halten, dass das einen relevanten Einfluss auf das Studienergebnis hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – pU, möchten Sie ergänzen? – Nein. Frau Bickel, jetzt haben Sie im Protokoll, was Sie drin haben wollten. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Frau Dr. Stuwe, machen Sie das wieder?

Frau Dr. Stuwe (Roche): Ja, das mache ich wieder. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Diskussion. Ein Thema, das wir gern noch besprochen hätten und zu dem es nicht kam, war die Berechnung der Injektionsintervalle zur zVT Aflibercept. Wie eingangs erwähnt, kommen wir auf andere Untergrenzen. Es ist eine Untergrenze von drei Injektionen und eine Obergrenze von zwölf. Ich bitte Sie, in der Beschlussfassung zu berücksichtigen, das gemäß der Fachinformation zu berechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben das schon in Ihrem Einleitungsstatement adressiert, damit Sie sehen, dass es nicht untergegangen ist.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Vielen Dank. – Wir haben von Herrn Ziemssen gehört – das war eindrücklich –, dass bestätigt wird, dass lange Intervalle generell eine Chance für die Patienten bedeuten. Gleichzeitig hat er die Heterogenität der Erkrankung angesprochen. Hier würde ich gern noch einmal erwähnen, dass wir wirklich große Studien haben. Wir haben Daten von 2 400 Patienten. Die Daten, die wir hier sehen, sind belastbar. Sie zeigen belastbar, dass Faricimab sehr gut wirksam ist und eine sehr gut verträgliche Alternative darstellt. Gerade auf den Punkt der Verträglichkeit möchte ich noch einmal hinweisen. Herr Buhck hat es schon gesagt. Wir haben schon sehr viel Erfahrung durch die frühere FDA-Zulassung. Faricimab ist sehr gut verträglich.

Insgesamt sehen wir, dass mehr Patienten unter Faricimab lange Behandlungsintervalle erreichen. Aus unserer Sicht ist das hochpatientenrelevant; denn jede Spritze weniger ist für den Patienten und für das System ein Mehrwert. – Vielen Dank noch einmal für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank vor allem an Herrn Professor Ziemssen, der heute die verschiedenen Fachgesellschaften vertreten hat. Wir ordnen die Antworten verschiedenen Fachgesellschaften zu, dann kommen wir schon hin, glaube ich, Herr Ziemssen. Danke auch an den pU, der Fragen beantwortet hat, und danke an die Fragesteller. Wir werden das zu diskutieren und zu werten haben, was hier besprochen wurde.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich unterbreche die Sitzung für die Mitglieder des Unterausschusses bis 13:30 Uhr. Dann machen wir mit Lonafarnib weiter. Denjenigen, die uns verlassen, wünsche ich noch einen schönen Resttag, und wir machen heute Nachmittag noch vier weitere Anhörungen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:42 Uhr

Zusammenfassende Dokumentation

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: 2021-B-045 Faricimab

Stand: April 2021

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

Faricimab

Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (AMD)

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">• Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser• Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration• photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none">• Aflibercept - Beschluss vom 6. Juni 2013• Brolucizumab - Beschluss vom 3. September 2020• Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (Beschluss vom 17. September 2009)• photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation (Beschluss vom 16. Oktober 2000)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Faricimab	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Faricimab wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (nAMD).
Ranibizumab S01LA04 Lucentis®	Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur: [...] – Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) <i>Stand FI Juli 2020</i>
Aflibercept S01LA05 Eylea®	Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung – der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1), <i>Stand FI Juni 2020</i>
Brolucizumab S01LA06 Beovu®	Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). <i>Stand FI Mai 2020</i>
Verteporfin S01LA01 Visudyne®	Visudyne wird angewendet für die Behandlung von [...] – Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration (AMD) mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen (CNV), <i>Der erste Schritt besteht in einer 10-minütigen intravenösen Infusion von Visudyne. Der zweite Schritt besteht in der Lichtaktivierung von Visudyne 15 Minuten nach Beginn der Infusion.</i> <i>Stand FI August 2019</i>
Pegaptanib S01LA03 Macugen®	Macugen ist indiziert zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) bei Erwachsenen. <i>Stand FI August 2012</i>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-045 (Faricimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. Februar 2021

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	8
3.3 Systematische Reviews.....	18
3.4 Leitlinien.....	44
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	54
Referenzen	56
Anhang	58

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängigen Makuladegeneration
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC	Arterial Thromboembolic
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCVA	Best-Corrected Visual Acuity
BRVO	Branch Retinal Vein Occlusion
CMT	Central Macular Thickness
CNV	Choroidal Neovascularization
CRT	Central Retinal Thickness
CRVO	Central Retinal Vein Occlusion
DME	Diabetic Macular Edema
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FA	Fluorescein Angiography
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVR	Intravitreal Ranibizumab
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MD	Mean Difference
nAMD	Neovaskuläre Altersabhängige Makuladegeneration
NEI-VFQ	National Eye Institute Visual Function Questionnaire
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NVAMD	Neovascular Age-related Macular Degeneration
OCT	Optical Coherence Tomography

OR	Odds Ratio
PCV	Polypoidal Choroidal Vasculopathy
PDT	Photodynamische Therapie
PRN	Pro Re Nata
RCT	Randomized Controlled Trial
RF	Reduced-Fluence
RR	Relatives Risiko
RVO	Retinal Vein Occlusion
SF	Standard-Fluence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOAEs	Severe Ocular Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted Mean Difference

1 Indikation

Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (AMD) bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.10.2020 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 464 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 15 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [3].

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 – Brolocizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 3. September 2020

Anwendungsgebiet

Beovu® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brolocizumab gegenüber Ranibizumab oder Aflibercept:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2013 [6].

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 06. Juni 2013 - Aflibercept

Anwendungsgebiet

Eylea® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ranibizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Anmerkung:

Es liegen bislang keine validen Daten für Patienten vor, die mit anderen VEGF-Inhibitoren vorbehandelt wurden.

G-BA, 2010 [5].

Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration

Abschlussbericht Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung) 13. Januar 2010

Anwendungsgebiet

altersabhängige Makuladegeneration

Fazit

Es konnten drei Fallserien und drei randomisierte klinische Studien identifiziert werden, die zur Nutzenbewertung herangezogen wurden. Die Anwendung der Strahlentherapie mit Photonen und Protonen bei der Indikation AMD wurde zudem in einem Cochrane-Review, einem HTA-Bericht und einer systematischen Übersichtsarbeit bewertet.

Zusammenfassend ergeben sich aus den vorliegenden Daten keine belastbaren Hinweise auf einen Nutzen der Protonentherapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration.

G-BA, 2001 [4].

Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen choriodalen Neovaskularisationen

Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V vom 22. Januar 2001

Anwendungsgebiet

altersabhängige feuchte Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer choriodaler Neovaskularisation

Fazit

Die Analyse und Bewertung aller Stellungnahmen, der aktuellen wissenschaftlichen Literatur und sonstigen Fundstellen ergab im Ergebnis, dass die Wirksamkeit und medizinische Notwendigkeit der PDT bei der Indikation der neovaskulären AMD mit subfoveolären klassischen Neovaskularisationen in soweit belegt ist, dass durch (ggf. wiederholte) Anwendung dieser Therapie die Progredienz einer drohenden Erblindung aufgehalten oder verzögert werden kann. Dieser Effekt ist durch eine Studie für den Zeitraum eines Jahres belegt, nach derzeit noch unveröffentlichten Studiendaten, die dem Ausschuss bereits vorliegen, ist die Wirksamkeit auch über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren gegeben.

3.2 Cochrane Reviews

Solomon SD et al., 2019 [13].

Update von Solomon SD et al., 2014¹

Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration (Review)

Fragestellung

To investigate ocular and systemic effects of, and quality of life associated with, intravitreal injection of three anti-VEGF agents (pegaptanib, ranibizumab, and bevacizumab) versus no anti-VEGF treatment for patients with neovascular AMD.

To compare the relative effects of one of these anti-VEGF agents versus another when administered in comparable dosages and regimens.

Methodik

We included only randomized controlled trials (RCTs) in this review. We included only trials in which participants were followed for at least one year. We also included outcomes at two-year follow-up when these data were available.

Population:

- We included trials in which participants had neovascular AMD as defined by study investigators.

Intervention/Komparator:

- We included studies that compared anti-VEGF treatment versus another treatment, sham treatment, or no treatment. We did not include studies that compared different doses of one anti-VEGF treatment against another, studies that included no control or comparator group, or studies that used anti-VEGF agents in combination with other treatments. We did not include studies of aflibercept (VEGF Trap-Eye/EYLEA solution) or studies that compared different treatment schedules (e.g. monthly vs as needed dosing), because other Cochrane reviews have evaluated these interventions.

Endpunkte:

Primary outcomes

- best-corrected visual acuity (BCVA) at one-year follow-up. All included RCTs randomized only one eye per participant (i.e. the study eye); therefore we defined the primary outcome for the comparison of treatments as the proportion of participants who gained 15 or more letters (three lines) of BCVA in the study eye when BCVA was measured on a visual acuity chart with a LogMAR scale.

Secondary outcomes

Visual acuity outcomes

¹ Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev 2014(8):CD005139.

- Proportion of participants who gained 15 or more letters of BCVA in the study eye as measured at two-year follow-up
- Proportion of participants who lost fewer than 15 letters of visual acuity at one year and at two years
- Proportion of participants who lost fewer than 30 letters of visual acuity at one year and at two years
- Proportion of participants for whom blindness was avoided in the study eye, defined as eyes with visual acuity better than
- 20/200 at one year and at two years
- Proportion of participants maintaining visual acuity, defined as a gain of zero or more letters (i.e. no loss of BCVA from baseline) at one year and at two years
- Mean change in visual acuity from baseline to one year and to two years

Other secondary outcomes

- Contrast sensitivity, reading speed, or any other validated measure of visual function as measured in the included studies
- Assessment of morphologic characteristics by fluorescein angiography or optical coherence tomography (OCT), including mean change in size of CNV, mean change in size of total lesion, and mean change in central retinal
- Central retinal thickness (CRT)
- Quality of life measures, as assessed with any validated measurement scale
- Economic data, such as comparative cost analyses
- Ocular or systemic adverse outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), which contains the Cochrane Eyes and Vision Trials Register (searched January 31, 2018); MEDLINE Ovid (1946 to January 31, 2018); Embase Ovid (1947 to January 31, 2018); the Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database (LILACS) (1982 to January 31, 2018); the International Standard Randomized Controlled Trials Number (ISRCTN) Registry (2018); ClinicalTrials.gov (searched November 28, 2018); and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (searched January 31, 2018). We did not impose any date or language restrictions in electronic searches for trials.

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool
- GRADE Working Group grades of evidence

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We had classified one newly included study as ongoing in the 2014 version of this review. Overall, we identified and included 16 RCTs (n=6.347).
- Of six studies that compared anti-VEGF monotherapy versus control, one study evaluated three doses of pegaptanib versus sham injection (VISION 2004), three studies compared two

doses of ranibizumab versus sham injections or PDT (ANCHOR 2006; MARINA 2006; PIER 2008), and two studies compared bevacizumab with other treatments for AMD (ABC 2010; Sacu 2009). The remaining ten studies were head-to-head trials of bevacizumab versus ranibizumab (Biswas 2011; BRAMD 2016; CATT 2011; GEFAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2015; MANTA 2013; SAVE-AMD 2017; Scholler 2014; Subramanian 2010).

Charakteristika der Population:

- The 16 trials were similar in that all enrolled both men and women 50 years of age or older who had subfoveal CNV secondary to AMD; one study also enrolled participants with juxtafoveal or extrafoveal CNV (BRAMD 2016).
- A majority of participants in most trials were women, but one trial enrolled a greater number of men than women (Subramanian 2010).

Qualität der Studien:

- Overall, we found the included studies to be at low risk for most categories of bias.

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Masking of participants (performance bias)	Masking of study personnel (performance bias)	Masking of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ABC 2010	●	●	●	●	●	●	?	●
ANCHOR 2006	●	●	●	●	●	●	●	?
Biswas 2011	●	?	?	●	●	?	?	●
BRAMD 2016	●	●	●	●	●	?	?	●
CATT 2011	●	●	?	●	●	?	?	●
GEFAL 2013	●	●	●	●	●	?	?	●
IVAN 2013	●	●	●	●	●	?	?	●
LUCAS 2015	●	●	●	●	●	?	?	●
MANTA 2013	●	●	●	●	●	?	?	●
MARINA 2006	●	●	●	●	●	●	●	?
PIER 2008	●	?	●	●	●	●	●	?
Sacu 2009	●	●	●	●	●	●	●	●
SAVE-AMD 2017	?	?	?	?	?	?	●	?
Scholler 2014	●	?	?	?	●	?	?	?
Subramanian 2010	?	●	●	●	●	●	●	?
VISION 2004	●	●	●	●	●	●	●	?

Other potential sources of bias:

We considered various other aspects of trial design and reporting, trial sponsorship, and financial interests of investigators as other potential sources of bias. Pharmaceutical companies marketing the study drugs under investigation sponsored ANCHOR 2006, MARINA 2006, PIER 2008, and VISION 2004, and submitted data from these trials to the FDA to obtain approval for ranibizumab and pegaptanib. In addition, pharmaceutical company sponsors had important roles in trial design, analysis, and reporting. Some investigators from other trials reported that they received trial agents or financial support from pharmaceutical companies; however,

because the companies did not directly sponsor these trials, we did not judge them to be at risk of bias for this domain (CATT 2011; GEFAL 2013; IVAN 2013; Scholler 2014). We observed no other potential sources of bias for the remaining eight studies.

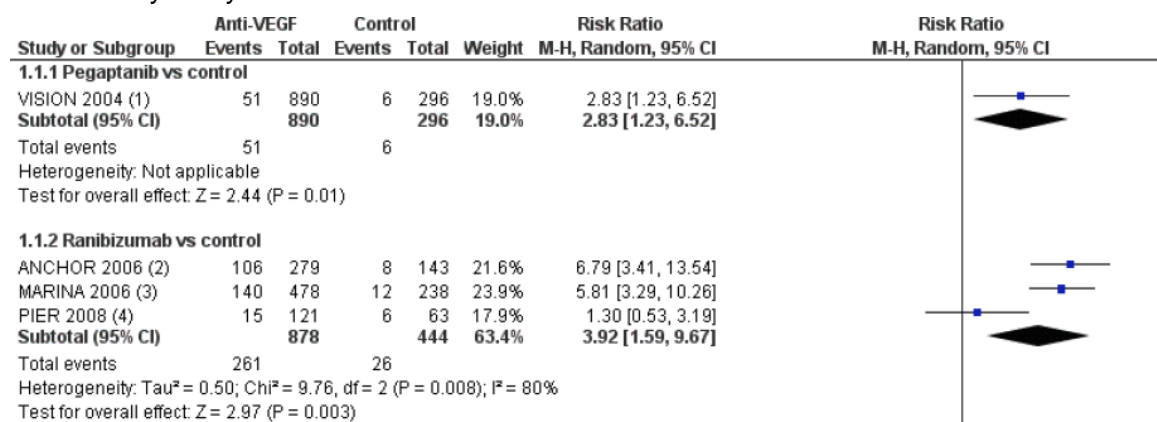
Studienergebnisse:

Der Fokus der Ergebnisdarstellung liegt auf Vergleichen zu den im AWG zugelassenen Wirkstoffen.

Primary Outcome:

Gain of 15 or more letters visual acuity

Abb.1: Comparison Anti-VEGF treatment versus control, Outcome: Gain of 15 or more letters visual acuity at 1 year



Footnotes







- (1) Control group in the VISION study received sham injections
- (2) Control group in the ANCHOR study received sham injections plus active verteporfin photodynamic therapy
- (3) Control group in the MARINA study received sham injections
- (4) Control group in the PIER study received sham injections

- At two years, data were available from only the three ranibizumab trials. The proportion of participants who were treated with ranibizumab and had gained 15 or more letters at two years was nearly six times the proportion of those treated with control who gained 15 or more letters (RR 5.77, 95% CI 3.38 to 9.84). We graded the certainty of evidence for the two-year outcome also as moderate, again downgrading for imprecision (-1).

Secondary Outcomes:

Loss of fewer than 15 letters of visual acuity






Abb.: Comparison Anti-VEGF treatment versus control, Loss of fewer than 15 letters visual acuity at 1 year

Study or subgroup	Anti-VEGF n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.3.1 Pegaptanib vs control					
VISION 2004	612/890	164/296		21.61%	1.24[1.11,1.39]
Subtotal (95% CI)	890	296		21.61%	1.24[1.11,1.39]
Total events: 612 (Anti-VEGF), 164 (Control)					
Heterogeneity: Not applicable					
Test for overall effect: Z=3.8(P=0)					
1.3.2 Ranibizumab vs control					
ANCHOR 2006	266/279	92/143		20.27%	1.48[1.31,1.68]
MARINA 2006	452/478	148/238		22.62%	1.52[1.37,1.68]
PIER 2008	105/121	31/63		10.01%	1.76[1.36,2.29]
Subtotal (95% CI)	878	444		52.91%	1.53[1.41,1.64]
Total events: 823 (Anti-VEGF), 271 (Control)					
Heterogeneity: Tau ² =0; Chi ² =1.43, df=2(P=0.49); I ² =0%					
Test for overall effect: Z=10.99(P<0.0001)					

- At two years, the beneficial effect of ranibizumab for this outcome persisted at a similar magnitude when compared with control therapy (three ranibizumab trials). Sixty percent more participants treated with ranibizumab lost fewer than 15 letters of visual acuity at two-year follow-up as participants in control groups (RR 1.62, 95% CI 1.32 to 1.98), high certainty of evidence

Loss of fewer than 30 letters of visual acuity

Abb.: Comparison Anti-VEGF treatment versus control, Loss of fewer than 30 letters visual acuity at 1 year.

Study or subgroup	Anti-VEGF n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.5.1 Pegaptanib vs control					
VISION 2004	798/890	231/296		24.17%	1.15[1.08,1.23]
Subtotal (95% CI)	890	296		24.17%	1.15[1.08,1.23]
Total events: 798 (Anti-VEGF), 231 (Control)					
Heterogeneity: Not applicable					
Test for overall effect: Z=4.22(P<0.0001)					
1.5.2 Ranibizumab vs control					
ANCHOR 2006	279/279	124/143		24.08%	1.15[1.08,1.23]
MARINA 2006	473/478	204/238		26.77%	1.15[1.1,1.22]
Subtotal (95% CI)	757	381		50.85%	1.15[1.11,1.2]
Total events: 752 (Anti-VEGF), 328 (Control)					
Heterogeneity: Tau ² =0; Chi ² =0, df=1(P=1); I ² =0%					
Test for overall effect: Z=6.89(P<0.0001)					

- When comparing ranibizumab groups versus controls, we estimated a 22% benefit of ranibizumab with respect to loss of fewer than 30 letters of visual acuity after two years (RR 1.22, 95% CI 1.15 to 1.29), (high certainty of evidence)

Prevention of blindness in the study eye (visual acuity better than 20/200)

- Treatment with pegaptanib or ranibizumab resulted in fewer blind study eyes at one year follow-up; the summary effect estimate (risk ratio) for visual acuity better than 20/200 was 1.58 (95% CI 1.34 to 1.86) for the two anti-VEGF agents compared with control (high certainty of evidence both at one year and at two years)

Mean change in visual acuity

- Participants treated with pegaptanib were able to read 7 more letters at one-year follow-up (mean difference [MD] 6.7 (95% CI 4.4 to 9.0) and participants treated with ranibizumab were

able to read 18 more (MD= 17.8, 95% CI 16.0 to 19.6) compared with participants given control treatment (moderate certainty of evidence, after downgrading for inconsistency).

- participants treated with ranibizumab were able to read 20 more letters (MD 20.1, 95% CI 18.1 to 22.2) at two years compared to control group (high certainty of evidence).

Reduction in size lesion at one year (Mean number of disc areas)

- Pegaptanib treatment resulted in smaller mean lesion size at one-year follow-up compared with sham treatment (MD 0.86 DAs, 95% CI 0.35 to 1.37), (moderate certainty of evidence, after downgrading for imprecision).
- The mean reduction in the size of the lesion was greater by 2.34 disc areas (95% CI 1.88 to 2.81) among participants treated with ranibizumab compared with participants treated with control interventions (ANCHOR and PIER study) after one year. At two years, this effect persisted in ANCHOR (MD 2.44, 95% CI 1.87 to 3.00) but not in PIER (MD 0.59, 95% CI -0.55 to 1.73), (moderate certainty of evidence, after downgrading for inconsistency).

Quality of life outcomes

- At one year, overall vision-related quality of life improved more often among participants in ranibizumab groups than among those in control groups (MD 6.7, 95% CI 3.4 to 10.0). The mean difference was greater in MARINA 2006 (MD 8.2, 95% CI 6.0 to 10.4) than in ANCHOR 2006 (MD 4.8, 95% CI 1.7 to 7.9). This difference between the two trials may have occurred because participants in the control group in ANCHOR 2006 received an active treatment (verteporfin PDT therapy).

Adverse events

- Ocular inflammation and increased intraocular pressure (IOP) after intravitreal injection were the most frequently reported serious ocular adverse events. Researchers reported endophthalmitis in less than 1% of anti-VEGF-treated participants and in no cases among control groups. The occurrence of serious systemic adverse events was comparable across anti-VEGF-treated groups and control groups; however, the numbers of events and trial participants may have been insufficient to show a meaningful difference between groups (evidence of low to moderate-certainty). Investigators rarely measured and reported data on visual function, quality of life, or economic outcomes.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Results of this review show the effectiveness of anti-VEGF agents (pegaptanib, ranibizumab, and bevacizumab) in terms of maintaining visual acuity; studies show that ranibizumab and bevacizumab improved visual acuity in some eyes that received these agents and were equally effective. Available information on the adverse effects of each medication does not suggest a higher incidence of potentially vision-threatening complications with intravitreal injection of anti-VEGF agents compared with control interventions; however, clinical trial sample sizes were not sufficient to estimate differences in rare safety outcomes. Future Cochrane Reviews should incorporate research evaluating variable dosing regimens of anti-VEGF agents, effects of long-term use, use of combination therapies (e.g. anti-VEGF treatment plus photodynamic therapy), and other methods of delivering these agents.

Kommentare zum Review

- Kein direkter Vergleich zwischen Pegaptanib und einem anderen VEGF.
- In zwei der drei Studien zu Ranibizumab wurde gegen Scheinmedikation verglichen. Einzig die Anchor-Studie verglich Ranibizumab gegen PDT mit Verteporfin.

Sarwar S et al., 2016 [12].

Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration (Review)

Fragestellung

To assess and compare the effectiveness and safety of intravitreal injections of aflibercept versus ranibizumab, bevacizumab, or sham for treatment of patients with neovascular AMD.

Methodik

We included randomized controlled trials (RCTs) only.

Population:

- We included trials of participants with diagnosed subfoveal neovascular AMD, confirmed by fluorescein angiography, who received no previous treatment for AMD in the study eye.

Intervention/Komparator:

- We included trials in which aflibercept monotherapy was compared with ranibizumab, bevacizumab, or sham. We excluded studies in which aflibercept was evaluated as part of combination therapy versus other active treatments, such as laser photocoagulation.

Endpunkte:

Primary Outcome:

- mean change from baseline in number of letters of best-corrected visual acuity (BCVA) at one year, as measured by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart or equivalent.

Secondary Outcomes:

- Mean change in number of letters of BCVA at two years.
- Proportion of participants who gained 15 or more letters of BCVA at one year and at two years.
- Proportion of participants who lost 15 or more letters of BCVA at one year and at two years.
- Proportion of participants with BCVA worse than 20/200 at one year and at two years.
- Proportion of eyes with absence of fluid on optical coherence tomography (OCT) at one year and at two years.
- Proportion of eyes with absence of leakage on fluorescein angiography at one year and at two years.
- Mean number of injections received by one year and by two years.
- Mean change in central retinal thickness from baseline to one year and to two years.

- Mean change in extent of choroidal neovascularization (CNV) from baseline at one year and at two years.

Quality-of-life outcomes

- measured by a validated scale, such as the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ), at one year and at two years

Adverse events

- Proportion of participants with arterial thrombotic events at one year and at two years.
- Proportion of participants with serious systemic adverse events at one year and at two years.
- Proportion of eyes with serious ocular adverse events at one year and at two years.

Recherche/Suchzeitraum:

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (which contains the Cochrane Eyes and Vision Trials Register) (Issue 11, 2015), Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily, Ovid OLDMEDLINE (January 1946 to November 2015), EMBASE (January 1980 to November 2015), PubMed (1948 to November 2015), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database (LILACS) (1982 to November 2015), the meta Register of Controlled Trials (mRCT) (last searched December 4, 2014), ClinicalTrials.gov, and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). We did not use any date or language restrictions in the electronic search for trials. We last searched the electronic databases on November 30, 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool
- GRADE Working Group grades of evidence.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 studies included (n=2.458). VIEW 1 included participants from 154 sites in Canada and the United States, and VIEW 2 included participants from 172 sites located elsewhere.

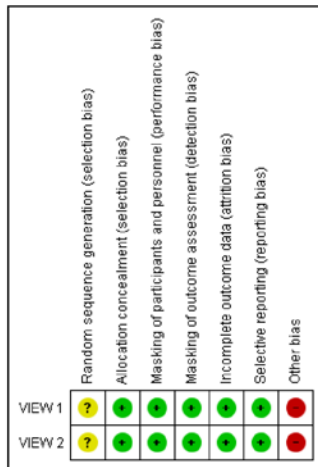
Charakteristika der Population:

- VIEW1 enrolled 1217 participants, and VIEW 2 enrolled 1240 participants.
- Criteria for participant selection common to the two RCTs included age 50 years or older, CNV lesions confirmed by fluorescein angiography, and BCVA score equivalent to 20/40 or worse.
- Both trials included one study eye per participant.

Qualität der Studien:

Risk of bias: We assessed studies at low risk of bias for most domains. However, both trials were sponsored by the manufacturer of aflibercept; therefore, we assessed these trials at high risk of bias because of the funding source.

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

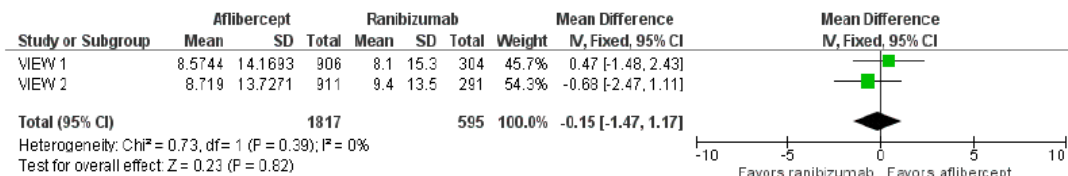


Studienergebnisse:

Primary Endpoint

The mean difference (MD) in mean change in number of letters of BCVA from baseline to one year was less than one letter when aflibercept was compared with ranibizumab (MD -0.15, 95% CI -1.47 to 1.17). Thus, eyes treated with aflibercept and ranibizumab showed similar gains in visual acuity at one year. We graded the quality of evidence for this outcome as high.

Figure 3. Forest plot of comparison: 1 Aflibercept vs ranibizumab, outcome: 1.1 Mean change in BCVA in ETDRS letters at 1 year.



- At two years, the mean change in BCVA from baseline was 7.2 letters for the aflibercept groups versus 7.9 letters for the ranibizumab groups. Additional data regarding two-year outcomes, such as standard deviation for the mean BCVA change, were not available for further analysis of this outcome.
- At one-year follow-up, the proportion of participants who gained 15 or more letters of BCVA was 31.4% in the aflibercept groups and 32.4% in the ranibizumab groups. For this outcome, a risk ratio (RR) greater than 1 favors treatment with aflibercept. The RR for the combined aflibercept groups versus the ranibizumab groups was 0.97 (95% CI 0.85 to 1.11), which indicates that similar proportions of participants in the aflibercept and ranibizumab groups showed large visual acuity gains. We graded the quality of evidence for this outcome as high.

Figure 4. Forest plot of comparison: I Aflibercept vs ranibizumab, outcome: I.2 Gain of ≥ 15 letters of BVCA at 1 year.



At two-year follow-up, 562 (30.9%) of 1,817 participants in the aflibercept groups and 188 (31.6%) of 595 participants in the ranibizumab groups gained 15 or more letters from baseline. This outcome was comparable between the two groups (RR 0.98, 95% CI 0.85 to 1.12). We graded the quality of evidence for this outcome as high.

Loss of 15 or more letters of BCVA

At one-year follow-up, the proportion of participants who lost 15 or more letters of BCVA was 5.1% in the aflibercept groups and 5.7% in the ranibizumab groups. For this outcome, an RR less than 1 favors treatment with aflibercept, as it indicates that a higher proportion of participants lost letters of visual acuity – a negative outcome - in the ranibizumab groups (RR 0.89, 95% CI 0.61 to 1.30). We graded the quality of evidence for this outcome as moderate due to imprecision.

Absence of fluid on optical coherence tomography (OCT)

- At one year, no significant difference between aflibercept and ranibizumab in the proportion of eyes who achieved dry retinas (absence of cystic intraretinal fluid and subretinal fluid on OCT) (RR = 1.06 (95% CI 0.98 to 1.14)). We graded the quality of evidence for this outcome as high.
- The proportion of participants with no retinal fluid decreased in all treatment groups from one year to two years. A higher proportion of participants in the aflibercept groups (757/1520, 49.8%) showed absence of fluid on OCT compared with participants in the ranibizumab groups (231/508, 45.5%) (RR 1.10, 95% CI 0.98 to 1.22). We graded the quality of evidence for this outcome as high.

Mean change in central retinal thickness (CRT)

- At one-year follow-up, the MD between aflibercept and ranibizumab was -4.94 μm (95% CI -15.48 to 5.61), which is neither a clinically nor statistically important difference. We graded the quality of evidence for this outcome as high.

Vision-related quality-of-life (VRQoL)

- Similar changes in NEI-VFQ-25 composite scores from baseline to one year were reported for both aflibercept and ranibizumab (MD -0.39, 95% CI -1.71 to 0.93). We graded the quality of evidence for this outcome as high.

Adverse events

Overall, occurrence of serious systemic adverse events was similar and comparable in aflibercept- and ranibizumab-treated groups at one year (RR 0.99, 95% CI 0.79 to 1.25). Risk of any serious ocular adverse event was lower in the aflibercept group than in the ranibizumab group, but the risk estimate is imprecise (RR 0.62, 95% CI 0.36 to 1.07). As the result of imprecision, we graded the quality of evidence for all adverse events as moderate.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Results of this review document the comparative effectiveness of aflibercept versus ranibizumab for visual acuity and morphological outcomes in eyes with neovascular AMD. Current available information on adverse effects of each medication suggests that the safety profile of aflibercept is comparable with that of ranibizumab; however, the number of participants who experienced adverse events was small, leading to imprecise estimates of absolute and relative effect sizes. The eight-week dosing regimen of aflibercept represents reduced treatment requirements in comparison with monthly dosing regimens and thus has the potential to reduce treatment burden and risks associated with frequent injections.

Kommentare zum Review

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity: We planned to perform subgroup analysis according to the comparison intervention reported in the included trials (eg, aflibercept vs placebo or sham injections, aflibercept vs ranibizumab); however, we did not perform these subgroup analyses, as only one comparison intervention (ranibizumab) was used in trials included in this review.

3.3 Systematische Reviews

Low A et al., 2019 [8].

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

Fragestellung

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 treated with anti-VEGF agents due to one of the following conditions:

- Choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration (AMD)/**neovascular AMD** (NVAMD)
- Diabetic macular edema (DME)

- Branch retinal vein occlusion (BRVO) or central retinal vein occlusion (CRVO) with cystoid macular edema
- Vitreous hemorrhage/proliferative diabetic retinopathy/neovascular glaucoma

Intervention:

- Aflibercept (Eylea; Trap-Eye)
- Bevacizumab (Avastin)
- Ranibizumab (Lucentis)

Komparator:

- One anti-VEGF intervention versus another anti-VEGF intervention (head-to-head)

Endpunkte:

- Mean best-corrected visual acuity (BCVA) change (minimal clinically important difference defined as five or more letters)
- ≥ 15 letter gain
- ocular adverse events
- systemic adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched 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
- 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:

- 17 RCTs (8 with low risk of bias, 4 with unclear risk of bias and 5 with high risk of bias)
- Eleven trials included patients with NVAMD, three with DME and three with central or branch RVO.
- NVAMD: 2 RCTs (n=2457) Aflibercept vs. Ranibizumab, 9 RCTs (n=3630) Bevacizumab vs Ranibizumab

Charakteristika der Population:

- NVAMD: The 11 trials were similar in that all enrolled both men and women; age ranged between 63.9 and 80.1 years

Qualität der Studien:

- NVAMD: risk of bias was low in six studies, unclear in three studies and high in two studies

Studienergebnisse:

Der Fokus der Ergebnisdarstellung liegt auf Vergleichen zu den im AWG zugelassenen Wirkstoffen.

- Two trials provided low-strength evidence that aflibercept and ranibizumab had similar effects in patients with NVAMD.

Table 1 Summary of the evidence on anti-VEGF agents for the treatment of NVAMD, DME or RVO

Outcome	No. studies (N=total randomised)	Summary of findings; Combined summary estimate (95% CI)	Strength of evidence*	Comments
NVAMD				
Aflibercept vs Bevacizumab: no evidence				
Aflibercept vs Ranibizumab				
Mean BCVA change†	2 RCTs (n=2457)‡ ▶ 2 low ROB	Mixed findings, but no clinically important differences between drugs.	Low	Attempted pooling resulted in very high statistical heterogeneity due to conflicting results.§
≥15 letter gain	2 RCTs (n=2457)‡ ▶ 2 low ROB	No difference.	Low	Attempted pooling resulted in very high statistical heterogeneity.¶
Ocular AEs	2 RCTs (n=2457)‡ ▶ 2 low ROB	Low rates of serious ocular AEs and likely no difference between drugs. Endophthalmitis: <1% per group 22 months.	Moderate	Statistical comparisons between drugs not reported.
Systemic AEs	2 RCTs (n=2457)‡ ▶ 2 low ROB	No significant differences reported, and no evidence of a dose-response relationship (highest exposure to aflibercept generally had lowest event rates). ATEs: 2.4% (monthly arm) vs 3.2%.	Low	Statistical comparison between drugs not reported.
Costs	2 RCTs (n=2457)‡ ▶ 2 low ROB	No direct data. Aflibercept required slightly less frequent injections during 10 month PRN phase (4.1 vs 4.7; P<0.001), likely representing a small savings (-\$2300/year**).	Low	

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.

Nguyen CL et al., 2018 [10].

Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials

Siehe auch Pham et al 2019 [11].

Fragestellung

to evaluate the relative efficacy and safety of all intravitreal anti-VEGF agents that are available compared with another treatment for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and in particular when compared to each other.

Methodik

Population:

- Patients with nAMD

Intervention/Komparator:

- anti-VEGF treatment (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept or conbercept)

Endpunkte:

- Efficacy: mean change in best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) from baseline at 1 and 2 years of follow up.
- Safety: proportions of patients with death, arteriothrombotic and venous thrombotic events, and at least one serious systemic adverse event at 1 and 2 years of follow up.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic literature review with searches of CENTRAL, Ovid MEDLINE (January 1946 to June 2016), EMBASE (January 1974 to June 2016), the metaRegister of Controlled Trials (mRCT), ClinicalTrials.gov and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). The final search was performed on June 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fifteen RCTs selected for meta-analysis (8320 patients).
- Two trials compared pegaptanib, and three trials compared ranibizumab versus control. Eight trials compared bevacizumab with ranibizumab. Two trials compared aflibercept with ranibizumab.

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of included studies

Study	Location	Treatment groups	Followup, months	Number of patients	Age, years
VISION 2004 [6]	United States, Canada, Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, the Netherlands, Poland, Portugal, Spain, Switzerland, UK, Brazil, Chile, Colombia, and Australia	Pegaptanib and photocoagulation	12	904/304 ^a	75/77 ^a
ANCHOR 2006 [9]	United States, France, Germany, Hungary, Czech Republic, and Australia	Ranibizumab and photocoagulation	24	280/143 ^b	76.7/77.8 ^b
MARINA 2006 [10]	United States	Ranibizumab and photocoagulation	24	478/238 ^b	77/77 ^b
PIER 2008 [36]	United States	Ranibizumab and photocoagulation	24	121/63 ^b	79/78 ^b
ABC 2010 [34]	United Kingdom	Bevacizumab and photocoagulation	12	65/66 ^c	79/81 ^c
SACU 2009 [37]	Austria	Bevacizumab and photocoagulation	12	14/14 ^c	78/78 ^c
CATT 2011 [12]	United States	Bevacizumab and ranibizumab	24	586/599 ^d	79.7/78.8 ^d
IVAN 2013 [14]	United Kingdom	Bevacizumab and ranibizumab	24	296/314 ^d	77.8/77.7 ^d
GEFAL 2013 [35]	France	Bevacizumab and ranibizumab	12	191/183 ^d	79.6/78.7 ^d
MANTA 2013 [16]	Austria	Bevacizumab and ranibizumab	12	154/163 ^d	76.7/77.6 ^d
Subramanian 2010 [38]	United States	Bevacizumab and ranibizumab	12	15/7 ^d	78/80 ^d
Biswas 2011 [24]	India	Bevacizumab and ranibizumab	18	50/54 ^d	64.4/63.5 ^d
LUCAS 2015 [18]	Norway	Bevacizumab and ranibizumab	24	213/218 ^d	62/78 ^d
BRAMD 2016 [19]	Netherlands	Bevacizumab and ranibizumab	12	161/166 ^d	79/78 ^d
VIEW 1 [25]	United States and Canada	Aflibercept and ranibizumab	24	911/304 ^e	78/78 ^e
VIEW 2 [25]	Europe, the Middle East, Asia-Pacific, and Latin America	Aflibercept and ranibizumab	24	913/291 ^e	74/73 ^e

^aPegaptanib group/photocoagulation group

^bRanibizumab group/photocoagulation group

^cBevacizumab group/photocoagulation group

^dBevacizumab group/ranibizumab group

^eAflibercept group/ranibizumab group

Qualität der Studien:

Study	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
VISION 2004	+	+	+	+	+	+	?
VIEW 2	?	+	+	+	+	+	-
VIEW 1	?	+	+	+	+	+	-
Subramanian 2010	?	+	+	+	-	?	+
Saru 2009	+	+	-	+	+	+	+
PIER 2008	+	?	+	+	+	+	?
MARINA 2006	+	+	+	+	+	+	?
MANTA 2013	+	+	+	+	?	+	+
LUCAS 2015	+	+	+	+	+	+	+
IVAN 2013	+	+	+	+	?	+	+
GEFAL 2013	+	+	+	+	?	+	+
CATT 2011	+	+	?	+	?	+	+
BRAMD 2016	+	+	+	?	?	+	-
Biswas 2011	+	?	?	+	+	?	+
ANCHOR 2006	+	+	+	+	+	+	?
ABC 2010	+	+	+	+	+	+	+

Abbildung 1: Risk of bias assessment of included studies. Low risk (+), Unclear risk (?), High risk (-)

Studienergebnisse:

Der Fokus der Ergebnisdarstellung liegt auf Vergleichen zu den im AWG zugelassenen Wirkstoffen.

Pegaptanib versus control

- The VISION 2004 study involved two RCTs. The mean difference in change in BCVA from baseline between the combined pegaptanib groups versus the control group was 6.72 letters (95% CI 4.43 to 9.01, $P < 0.00001$) at 1 year. Patients treated with pegaptanib lost 7 letters fewer than patients in the control group. CMT outcomes were not measured; two year outcomes were not analysed as the trial crossed over.
- Rates of systemic serious adverse events did not differ significantly between pegaptanib and control intervention at 1 year followup. Estimated relative risk ratio of at least 1 systemic serious adverse event for pegaptanib compared to control at 1 year was 1.25 (CI 0.93 to 1.70, $P = 0.14$).

Ranibizumab versus control

- The three trials involving 1322 patients demonstrated that patients treated with ranibizumab read 18 letters more at the 1 year follow up (weighted mean difference = 17.80, 95% CI 15.95 to 19.65, $P < 0.00001$, $I^2 = 0$), and 20 letters more at the two-year follow up than patients in the control groups (weighted mean difference (WMD)= 20.11, 95% CI 18.08 to 22.15, $P < 0.00001$, $I^2 = 0$). No data on CMT was available.
- Rates of death and arteriothrombotic events in ranibizumab and control groups did not differ significantly at 1 year or 2 years

Aflibercept versus ranibizumab

- Two trials comprising of 2412 patients treated with aflibercept and ranibizumab, demonstrated comparable gains in BCVA at 1 year follow up (WMD = - 0.15, 95% CI -1.47 to 1.16, $P = 0.82$, $I^2 = 0$).

- Similarly, aflibercept and ranibizumab demonstrated comparable reduction in CMT at 1 year follow up (WMD = - 4.94, 95% CI -15.48 to 5.61, P = 0.36, I² = 0).
- The two-year efficacy outcomes were unable to be included in the metaanalysis as they were combined when reported. At two years the mean change in BCVA from baseline was 7.2 letters and 7.9 letters in the aflibercept and ranibizumab groups respectively, and this was not statistically significant. Data on outcomes for reduction in CMT at two years were not available.
- At 1 year follow up, there were no significant differences between aflibercept and ranibizumab in terms of rates of death, arteriothrombotic events, or venous thrombotic events. However, the numbers for these adverse events were small.
- Adverse event data from VIEW1 and VIEW2 trials were not available for analysis of two-year outcomes due to data from both studies being combined. Following two years, 3.3% (60/1824) of patients treated with aflibercept experienced an arteriothrombotic event compared to 3.2% (19/595) of patients treated with ranibizumab (RR 1.03, 95% CI 0.62 to 1.71). The risk of any serious systemic adverse event was similar between aflibercept and ranibizumab groups at two year follow-up (RR 0.98, 95% CI 0.83 to 1.15).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this review indicate effectiveness of anti- VEGF agents in terms of the stability or improvement in VA after 1 and 2 years of treatment. Bevacizumab and ranibizumab had equivalent efficacy for BCVA, while ranibizumab had greater reduction in CMT and less rate of serious systemic adverse events. Aflibercept and ranibizumab had comparable efficacy for BCVA and CMT. The available information on adverse effects with each drug does not suggest a higher incidence of vision-threatening complications with intravitreal anti-VEGF injection compared with control interventions.

Kommentare zum Review

This study conducted metaanalyses of results by anti-VEGF agent, combining different doses and regimens of the same agent evaluated in the individual trials. Studies in which different doses of one anti-VEGF agent were compared with each other, with no control or comparator were excluded. Studies in which anti-VEGF agents were used in combination with other treatments were excluded.

Gao Y et al., 2018 [2].

Anti-VEGF monotherapy versus photodynamic therapy and anti-VEGF combination treatment for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this study was to compare the efficacy and safety of anti-VEGF monotherapy with verteporfin photodynamic therapy (PDT) and anti-VEGF combination treatment in neovascular AMD.

Methodik

Population:

- Patients with active CNV secondary to AMD

Intervention/Komparator:

- combined anti-VEGF therapy and PDT versus anti-VEGF monotherapy

Endpunkte:

- BCVA, central retinal thickness (CRT), number of anti-VEGF treatments, proportion of patients who gained ≥ 15 BCVA letters at end of the study

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature published prior to July 2017 was searched in PubMed, Web of Science, and Cochrane Library databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool
- Subgroup analyses were performed based on the following factors: verteporfin PDT of different fluences in combination therapy (i.e., standard-fluence [SF] versus reduced-fluence [RF])

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 studies (n=1260)

Charakteristika der Population:

- Among the 16 studies, seven were conducted in Europe, four in the United States and three in Australia.
- The studies were divided into the anti-VEGF monotherapy group (587 patients) and PDT and anti-VEGF combination therapy group (673 patients).
- Thirteen trials were followed-up for 12 months, one trial was followed-up for 24 months, and two trials were followed-up for 6 months.
- Eleven studies compared ranibizumab monotherapy with ranibizumab + PDT combination treatment. Five studies compared bevacizumab monotherapy with bevacizumab + PDT combination therapy.

TABLE 1. The Characteristics of the Included Studies

First Author	Publication		Previous CNV Treatment	Design	Follow-up, mo	Groups	Sample Size	Average Age, y
	Year	Location						
Larsen, M.	2012	Europe	Naive	Double-masked RCT	12	IVR(3+PRN)+sham PDT IVR(3+PRN)+SF PDT	133 122	75.5 ± 7.4 76.8 ± 7.7
Kaiser, P.K.	2012	USA	Naive	Double-masked RCT	12	IVR(3+PRN)+sham PDT IVR(3+PRN)+SF PDT IVR(3+PRN)+RF PDT	112 104 105	NR NR NR
Krebs, I.	2013	Austria	Naive	RCT	12	IVR(3+PRN) IVR(3+PRN)+SF PDT	24 20	77.71 ± 8.87 80.25 ± 6.32
Vallance, J.H.	2010	UK	Naive	Double-masked RCT	12	IVR(3+PRN)+sham PDT IVR(3+PRN)+SF PDT	9 9	NR NR
Chen, E.	2010	USA	Naive	RCT	12	IVR(3+PRN)+sham PDT IVR(3+PRN)+20% PDT IVR(3+PRN)+40% PDT	2 2 3	76 ± 4.62
Williams, P.D.	2012	USA	Naive	RCT	12	IVR(3+PRN) IVR(3+PRN)+RF PDT	27 29	79.1 79.3
Gallimore, R.P.	2017	USA	Naive	RCT	24	IVR(3+PRN) IVR(3+PRN)+RF PDT	41 43	NR NR
Hatz, K.	2015	Austria	No laser, intravitreal steroids or PDT within 30 d before enrollment	Double-masked RCT	12	IVR(3+PRN) IVR(3+PRN)+SF PDT	21 19	78 79
Lim, J.Y.	2012	Korea	No intravitreal triamcinolone or PDT within 90 d before enrollment	RCT	12	IVB(3+PRN) IVB(3+PRN)+SF PDT	13 18	NR NR
Costagliola, C.	2010	Italy	Naive	RCT	12	IVB(1+PRN) IVB(1+PRN)+RF PDT	45 40	65.3 ± 15 63.2 ± 12
Datsis, I.	2015	Greece	Naive	RCT	12	IVB(1+PRN) IVB(1+PRN)+RF PDT	46 49	74 ± 10.3 73 ± 8.5
Saviano, S.	2016	Italy	No intravitreal anti-VEGF or PDT within 6 mo before enrollment	RCT	12	IVB(3+PRN) IVB(1+PRN)+RF PDT	31 31	79 ± 7.3 77 ± 7.8
Weingessel, B.	2016	Austria	Naive	RCT	12	IVR(3+PRN) IVR(3+PRN)+SF PDT	16 14	81.1 ± 7.9 83.3 ± 6.1
Semeraro, F.	2015	Italy	Naive	RCT	12	IVR(3+PRN) IVR(3+PRN)+RF PDT	25 25	77.2 ± 8.3 76.6 ± 6.2
Giustolisi, R.	2011	Italy	Naive	RCT	6	IVR(3+PRN) IVR(3+PRN)+SF PDT	30 17	70.57 71.24
Potter, M.J.	2010	Canada	Naive	Double-masked RCT	6	IVB(1+PRN)+sham PDT IVB(1+PRN)+RF PDT IVB(1+PRN)+25% PDT	12 11 12	80.6 ± 7.9 83.4 ± 6.9 78.3 ± 8.6

Monotherapy, group that received anti-VEGF treatment only; PDT (SF), PDT with SF; PDT (RF), PDT with RF; IVR, intravitreal ranibizumab; IVB, intravitreal bevacizumab; PRN, as needed; NR: not recorded.

Qualität der Studien:

Author (Year)	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
Chen, E. 2010	+	+	+	+	+	+	+
Costagliola, C. 2010	+	+	+	+	+	+	+
Datsis, I. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Gallimore, R. P. 2017	+	+	+	+	+	+	+
Giustolisi, R. 2011	+	+	+	+	+	+	+
Hatz, K. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Kaiser, P. K. 2012	+	+	+	+	+	+	+
Krebs, I. 2013	+	+	+	+	+	+	+
Larsen, M. 2012	+	+	+	+	+	+	+
Lim, J. Y. 2012	+	+	+	+	+	+	+
Potter, M. J. 2010	+	+	+	+	+	+	+
Saviano, S. 2016	+	+	+	+	+	+	+
Semeraro, F. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Vallance, J. H. 2010	+	+	+	+	+	+	+
Weingessel, B. 2016	+	+	+	+	+	+	+
Williams, P. D. 2012	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

Best Corrected Visual Acuity

- Seven studies reported the BCVA at baseline: The pooled result showed no statistical difference between the baseline BCVA of the two groups (WMD=-1.672, 95% CI: -3.959 to 0.735, P=0.178)

- Nine studies reported the BCVA at the end of the study: no statistical difference between the end-of-study BCVA of the two groups (WMD=1.928, 95% CI: -1.495 to 5.352, P=0.270).
- Monotherapy was associated with a higher ratio of patients who gained ≥ 15 BCVA letters as compared to combination treatment. However, the pooled result revealed no statistical difference between the two groups (RR =0.948, 95% CI: 0.890~1.009, P=0.095).

Central Retinal Thickness

- Twelve studies reported CRT at baseline: no statistical difference between the two groups (WMD=-5.209, 95% CI: -18.979 to 8.560, P=0.458)
- Thirteen studies reported the CRT at the end of the study: no significant difference between the end-of-study CRT of the two groups (WMD=2.906, 95% CI: -6.205 to 12.017, P = 0.532)

Number of Anti-VEGF Treatments

- The combination therapy group required fewer anti-VEGF treatments than the monotherapy group (WMD: 1.254; 95% CI: 0.111~2.397; P= 0.032).

Adverse Events

- Six studies reported adverse events at the end of the study. Overall, the incidence of serious adverse events (endophthalmitis, macular hole) was very low. Comparison of the number of ocular and nonocular adverse events revealed no significant difference between the two treatment groups.

Subgroup analyses

- In the combination therapy group, the intervention was 50 J/cm² standard-fluence (SF) PDT and anti-VEGF treatment in seven studies and was 25 J/cm² reduced-fluence (RF) PDT and anti-VEGF treatment in six studies. There was no obvious trend in the effects on BCVA at the end of the study based on fluence (SD PDT: WMD: 0.947, 95% CI: -3.855 to 5.749, P=0.699; RF PDT: WMD: 3.305, 95% CI: -11.390 to 18.000, P=0.659).
- CRT at end of the study was thinner in the SF PDT combination therapy group than in the monotherapy group (WMD: 17.229; 95% CI: 5.378~29.080; P = 0.004). The RF PDT combination therapy group required fewer anti-VEGF injections than the monotherapy group (WMD: 3.157; 95% CI: 1.275~5.041; P = 0.001), while the number of anti-VEGF treatments between the SF PDT combination therapy and monotherapy groups was not statistically different (WMD: 0.23; 95% CI: -0.016~0.475; P = 0.067).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, combination therapy with verteporfin PDT and anti-VEGF therapy is effective for achieving BCVA gain and CRT reduction compared with anti-VEGF monotherapy. Combination therapy with RF PDT has the potential to decrease the number of anti-VEGF injections, thereby reducing the overall treatment burden and serious adverse events associated with intravitreal injection. However, monotherapy is associated with a higher ratio of patients who gain ≥ 15 BCVA letters than does combination therapy, despite the lack of statistical difference.

Su Yet al., 2018 [14].

Photodynamic therapy in combination with ranibizumab versus ranibizumab monotherapy for wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety between photodynamic therapy (PDT) combined with intravitreal ranibizumab (IVR) and ranibizumab monotherapy in treating wet age-related macular degeneration (AMD).

Methodik

Population:

- Patients with AMD diagnosed by professional ophthalmic examinations

Intervention/ Komperator:

- Photodynamic therapy in combination with ranibizumab versus ranibizumab monotherapy

Endpunkte:

primary outcomes

- BCVA, number of ranibizumab injections and central retinal thickness (CRT)

secondary outcomes

- lesion size of CNV, proportion of patients gaining ≥ 15 letters, proportion of patients losing ≥ 15 letters and ocular adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- search was performed in the PubMed, Embase, Web of Science and the Cochrane Library databases through December 31, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs included (n=922)

Charakteristika der Population:

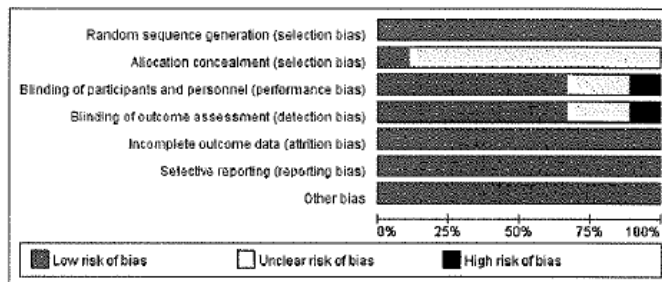
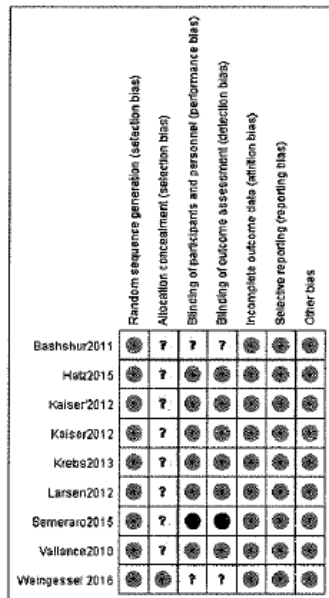
Characteristics of included studies.

Author	Publication year	Location	Eyes		Age(mean ± SD)		OCT	Major inclusion criteria	Major Exclusion criteria
			Combination therapy	Monotherapy	Combination therapy	Monotherapy			
Weingessel	2016	Austria	14	16	81.1 ± 7.9	83.3 ± 6.1	Spectralis OCT(Heidelberg Engineering, Heidelberg,Germany)	BCVA letter score of 73-24 letters; Lesion size of ≤ 5400 μm	Patients had received any prior treatment for AMD
Semeraro	2015	Multicenter(2 hospitals in Italy)	25;25	25	76.6 ± 6.2	77.2 ± 8.3	Spectralis OCT(Heidelberg Engineering, Heidelberg,Germany)	Presence of treatment-naïve neovascular AMD CNV occupying >50% of total lesion; BCVA score 23-73 letters	Any previous intravitreal treatment or laser treatment
Hatz	2015	Austria	19	21	>50		Stratus OCT(Zeiss Meditec, Dublin, CA)	Area of CNV occupy at least 50% of the total lesion; CNV occupying ≥50% of the total lesion; BCVA letter score of 73-24 letters	Laser photocoagulation, intravitreal steroid or verteporfin PDT in 30 days; History of intravitreal anti-VEGF treatment
Krebs	2013	Multicenter(3 hospitals in Austria)	24	24	80.25 ± 6.32	77.71 ± 8.87	Cirrus OCT(Zeiss, Dublin, CA,USA); Spectralis OCT(Heidelberg Ing, Heidelberg, Germany); Stratus OCT(Zeiss)	Area of CNV occupy at least 50% of the total lesion; CNV occupying ≥50% of the total lesion; BCVA letter score of 73-24 letters	BCVA < 33 letters (about 20 /200) in both eyes;History of eye surgery or drugs or eye treatment
Larsen	2012	Multicenter(45 centers in 12 European countries)	122	133	≥50		Stratus OCT(Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany)	BCVA letter score of 73-24 letters	Patients had received prior treatment for neovascular AMD; Other pathological changes except CNV occupying ≥ 50% of the total lesion
Kaiser	2012	The United States,Canada	103;105	110	≥50		NA	BCVA letter score of 73-24 letters; Lesion size of ≤ 5400 μm; CNV occupying ≥50% of the total lesion	Prior treatment for neovascular AMD;
Bashhur	2011	Lebanon	20	20	71 ± 7.99	75.59 ± 6.25	Stratus OCT(Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA)	BCVA of 30/50 to 20/40(Sudien equivalent); Lesion size of ≤ 5400 μm; CNV occupying ≥50% of the total lesion	Previous treatment for CNV Anti-VEGF treatment, or Verteporfin PDT
Vallance	2010	UK	9	9	NA		Stratus OCT(Zeiss Meditec, Jena, Germany)	BCVA letter score of 73-24 letters	Any previous CNV treatment

P. 14

Qualität der Studien:

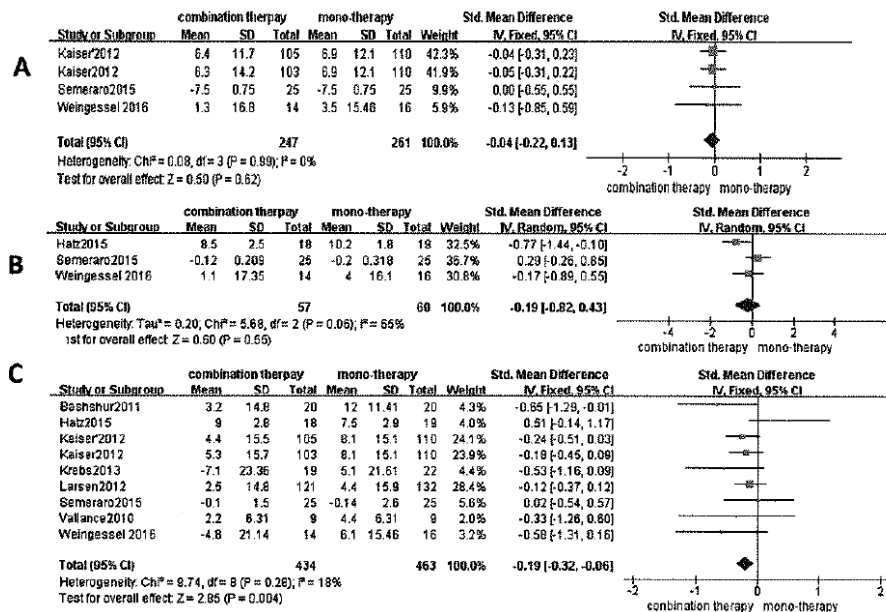
- The quality of five RCTs were high, of two RCTs moderate and of one low.
- The overall risk of bias is low



Studienergebnisse:

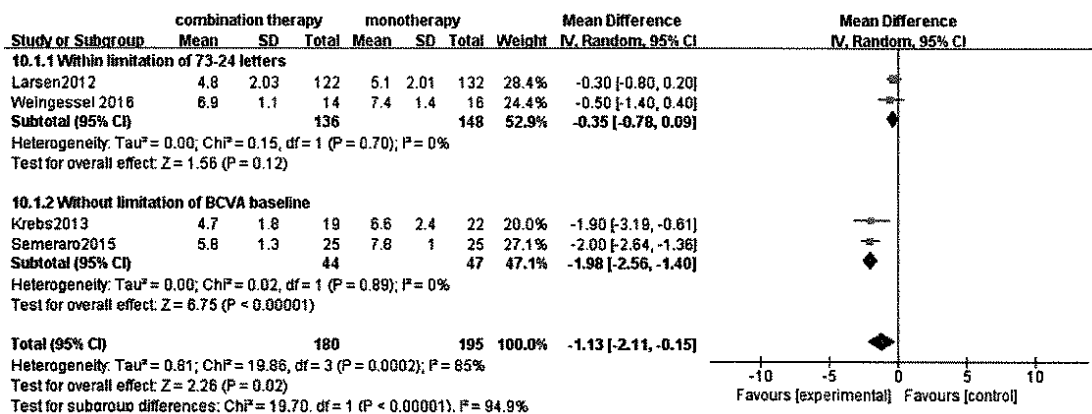
- No significant difference between combination therapy and monotherapy at month 3 and 6, but significant difference at month 12 (siehe Abbildung 1). This result suggested that ranibizumab monotherapy achieved better BCVA improvement than combination therapy as an AMD treatment.

Abbildung 1: Forest plot of standard mean difference in BCVA (logMAR was used in Semararo's study and ETDRS letters in the others). A: BCVA at month 3; B: BCVA at month 6; C: BCVA at month 12.



- The analysis showed a significant difference between the two groups in the proportion of patients gaining ≥ 15 letters (RR = 0.70, 95% CI: 0.56-0.87; P = 0.001), showing that the proportion of patients gaining ≥ 15 letters in combination therapy was statistically smaller than those in the monotherapy group after 12 months.
- no significant difference between the two groups in proportion of patients losing ≥ 15 letters (RR = 1.35, 95% CI: 0.89-2.04, P = 0.16).
- no significant difference between the two groups in CRT (MD = 4.80, 95% CI: -6.28 to 15.89, P = 0.40).
- The analysis showed no significant difference between the two groups in adverse events (RR = 1.12, 95% CI: 0.94-1.33, P = 0.22)
- significant difference between the two groups in the number of ranibizumab injections (MD = -1.13, 95% CI: -2.11 to -0.15, P = 0.0002, I² = 85%). Subgroup analysis was conducted according to BCVA baseline (siehe Abbildung 2)

Abbildung 2: Forest plot of number of ranibizumab at month 12



Anmerkung/Fazit der Autoren

Although BCVA improvement in the combination group was inferior to that with ranibizumab alone at month 12 and the proportion of patients gaining more than 15 letters was less than that of the monogroup, PDT combined with ranibizumab could decrease the number of injections of ranibizumab, thus reducing the financial burden and making it more convenient for patients who could not be regularly followed up. We should consider individualized treatments according to patients specific conditions and different needs. There was no difference in adverse effects between the groups.

Kommentare zum Review

Our meta-analysis also had the following limitations 1) most studies failed to mention the method of allocation concealment, so the quality of these studies was moderate; 2) some studies did not mention the proportion of each type of CNV, and PDT was more suitable for the classical type, while anti-VEGF drugs were fit for all types; 3) no funnel plots could be drawn for the meta-analysis because there were only eight studies; 4) because there were only three RCTs measuring mean BCVA changes at month 6, we were not able to perform the subgroup analysis; 5) it would be better to include data for more years because wet AMD is a chronic disease, and therefore a longterm perspective is needed; and 6) the types of OCT differed in the 8 RCTs, so there might be statistical errors in the CRT data.

Li S et al., 2017 [7].

Combinatorial treatment with topical NSAIDs and anti-VEGF for age-related macular degeneration, a meta-analysis

Fragestellung

In this study, we systematically reviewed clinical trials comparing combined treatment versus anti-VEGF alone in AMD patients.

Methodik

Population:

Patients: treated or naive wet AMD requiring anti-VEGF therapy

Intervention/Komparator:

- combined treatment with topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and anti-VEGF versus anti-VEGF alone

Endpunkte:

- injection number of anti-VEGF, best corrected visual acuity (BCVA) at the end point, central retinal thickness (CRT) at the end point, adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature review was performed to identify relevant articles comparing anti-VEGF agents combined with topical NSAIDs and anti-VEGF alone for the treatment of nAMD from inception to December 2016. Two independent reviewers searched electronic databases including PubMed, EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias of each included study was evaluated using the Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- six studies (n=278 patients), including two quasi-RCTs and four RCTs, were included in this meta-analysis.
- Follow up duration for all studies were between 6 months to 12 months.

Charakteristika der Population:

- n=142 in study group and n=136 in control group
- Of the 278 eyes, 172 (62%) in four trials received ranibizumab as the anti-VEGF agent, 54 eyes (19%) in one trial received aflibercept, and 52 eyes (19%) in another trial received bevacizumab as anti-VEGF agent.
- Bromfenac was used in four studies, including 89 eyes (63%). Ketorolac was employed in two trials, including 53 eyes (37%).

Table 1. Baseline characteristics of the included studies.

Study	Design	Country	Patients	No. of patients	Mean age	Anti-VEGF	NSAIDs	Follow-up	Outcomes
Flaxel et al., 2012 [10]	RCT	United States	New or recurrent exudative or neovascular AMD	20/10	85.5/77.5	Ranibizumab (4 +PRN)	Bromfenac (1 drop twice daily for 12 months)	12	BCVA, CRT
Gomi et al., 2012[8]	RCT	Japan	nAMD with lesions smaller than 2 disk diameters	16/22	75/74.4	Ranibizumab (1 +PRN)	Bromfenac (1 drop twice daily for 6 months)	6	CVA, CRT, No.of injection
Russo et al., 2013 [11]	RCT	Italy	New neovascular AMD	28/26	76/77.8	Ranibizumab (3 +PRN)	Ketorolac (1 drop three times a day for 6 months)	6	CVA, CRT, No.of injection
Wyględowska-Promieńska et al., 2014[12]	Quasi-RCT	Poland	Exudative AMD	26/26	72.4/72.3	Bevacizumab (3+PRN)	Bromfenac (1 drop twice daily for 3 months)	8	CVA, CRT, No.of injection
Semeraro et al., 2015[13]	RCT	Italy	Naïve eyes affected by neovascular AMD	25/25	76.3/77.2	Ranibizumab (3 +PRN)	Ketorolac (1 drop three times a day for 12 months)	12	CVA, CRT, No.of injection
Wyględowska-Promieńska et al., 2015[14]	Quasi-RCT	Poland	Exudative AMD	27/27	72.3/72.8	Aflibercept (4 +PRN)	Bromfenac (1 drop twice daily for 3 months)	8	BCVA, CRT

Qualität der Studien:

Table 2. Assessment of risk of bias of the included studies.

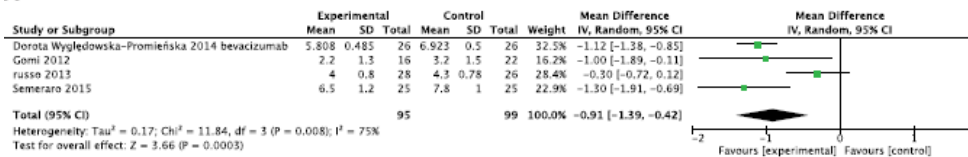
Domain	Flaxel et al. 2012	Gomi et al. 2012	Russo et al. 2013	Wyględowska-Promieńska et al., 2014	Semeraro et al. 2015	Wyględowska-Promieńska et al. 2015
Random sequence generation	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
Allocation concealment	Unclear	Unclear	Unclear	High risk	Unclear	High risk
Blinding for visual acuity						
Participants and personnel	High risk	Low risk	High risk	High risk	High risk	High risk
Outcome assessment	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Blinding for other outcomes						
Participants and personnel	High risk	Low risk	High risk	High risk	High risk	High risk
Outcome assessment	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Incomplete outcome data	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Selective reporting	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Other bias	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Studienergebnisse:

- Four studies compared the mean injection numbers between treatment and control group. Pooling results showed that combined topical NSAIDs with anti-VEGF was associated with fewer anti-VEGF injections (Fig 2A).
- Subgroup studies were assessed according to type of topical NSAID, anti-VEGF, and duration of follow-up (Fig 2B). Regardless of anti-VEGF agent used, combined treatment decreased the number of anti-VEGF treatments required. This trend is more significant with follow-up duration greater than 6 months. However, only bromfenec demonstrated a statistically-significant reduction of anti-VEGF injection number.



A



B

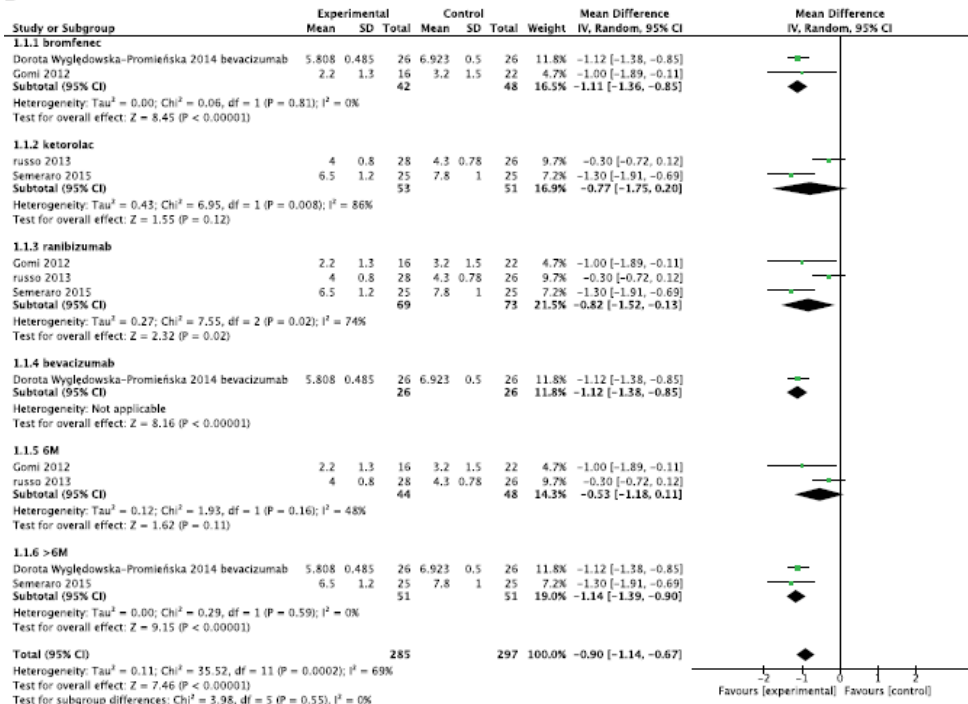


Fig 2. Forest plot showing the weighted mean difference of required anti-VEGF injections, comparing combined treatment and anti-VEGF alone. A. Pooled data computed using the random effects model. B. Data was grouped by type of NSAIDs (bromfenac and ketorolac), type of anti-VEGF (ranibizumab and bevacizumab) and follow-up duration (6 months and greater than 6 months).

- The mean BCVA (logMAR) at final followup in the combined treatment group and anti-VEGF alone group were not statistically significant.
- subgroup analysis: The BCVAs from two quasi-RCTs were strongly different from other studies in the forest plot. Therefore, the two quasi-RCTs were excluded from the analysis owing to differences in study design. After removing quasi-RCTs, the heterogeneity decreased but yet failed to detect significant change.
- A grouping was also examined with respect to follow-up duration. This also failed to show any difference between the two groups.
- Combining topical NSAIDs with anti-VEGF may reduce the CRT significantly (followed up from 6 months to 12 months), with WMD of -22.9, 95% CI: -41.20 to -4.59, P = 0.01 (Fig 4).

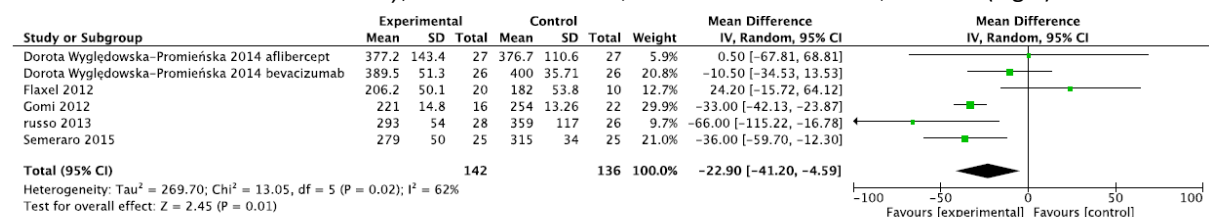


Fig 4. Forest plot showing weighted mean difference of CRT comparing combined treatment and anti-VEGF alone using the random effects model.

- Adverse events (3 RCTs on ranibizumab): only foreign body sensation significantly increased with topical NSAIDs (odds ratio [OR] =2.63, 95%CI: 1.06 to 6.52, P = 0.76, I² = 0%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Combining topical NSAIDs with intravitreal anti-VEGF results in a small but statistically significant reduction in required anti-VEGF injections and central retinal thickness. BCVA was not improved significantly. No additional side effects were observed apart from foreign body sensation. Combining topical NSAIDs and anti-VEGF agents may serve as a new strategy in AMD treatment.

Kommentare zum Review

- all included studies have **small number of participants**, lowering the power of the analysis.
- Two of the included studies are **quasi-RCTs**, which do not have a trusted randomization process. In this analysis, we used a sensitivity test and found that excluding any study did not affect the final result.

Ye L et al., 2020 [15].

Comparative efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor regimens for neovascular age-related macular degeneration: systematic review and Bayesian network meta-analysis

Fragestellung

To provide substantial evidence for clinical nAMD treatment, this study ranks the priority of anti-VEGF regimens via Bayesian network meta-analysis (NMA), comparing data collected from randomized controlled trials (RCTs).

Methodik

Population:

- Adults (≥50 years) were treatment-naive patients with a primary diagnosis of nAMD, whose baseline BCVA was generally better than 20/500 (Snellen equivalent) assessed using Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) visual acuity charts

Intervention:

- Pegaptanib every 6 weeks, ranibizumab monthly, ranibizumab quarterly, ranibizumab pro re nata (PRN), ranibizumab treat-and-extend regimen, bevacizumab monthly, bevacizumab PRN, bevacizumab treat-and-extend regimen, aflibercept monthly, aflibercept bimonthly, aflibercept treat-and-extend regimen, conbercept monthly, conbercept PRN, conbercept quarterly, brolucizumab bimonthly, brolucizumab quarterly, and PDT monotherapy.

Komparator:

- Sham or active comparator

Endpunkte:

- proportion of patients gaining 15 (three ETDRS lines or 0.3 logMAR) or more letters, and the incidence of arterial thromboembolic (ATC) events as our primary efficacy and safety outcomes, respectively, from baseline to month 12. ATC events involve non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or death from a vascular cause and including any death from an unknown cause because most deaths in high-risk patients are likely to be due to vascular causes
- Secondary efficacy outcomes comprised mean change in BCVA from baseline to 12 months, the change in anatomical measurements from baseline to 12 months, including reductions in central retinal thickness (CRT) measured using optical coherence tomography (OCT) and mean change in area of CNV based on fluorescein angiography (FA).
- In addition, secondary safety outcomes represented by the incidence of severe ocular adverse events (SOAEs) such as endophthalmitis, traumatic cataract, retinal detachment, and vitreous hemorrhage, from baseline to 12 months were recorded.
- The end point for evaluation of the previously mentioned outcomes was 54 weeks after first treatment.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed Central, MEDLINE Ovid, Embase Ovid, ISRCTN, ICTRP and ClinicalTrials. gov from a database established until 1 April 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochranes risk of bias tool
- Inconsistency between direct and indirect sources of evidence was statistically assessed by globally and locally (by computing difference between direct and indirect estimates in each closed loop in the network).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

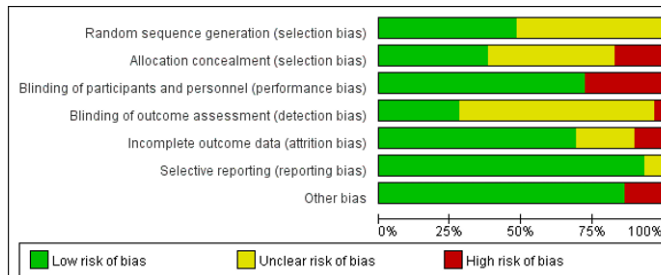
- 29 RCTs including 13,596 participants

Charakteristika der Population:

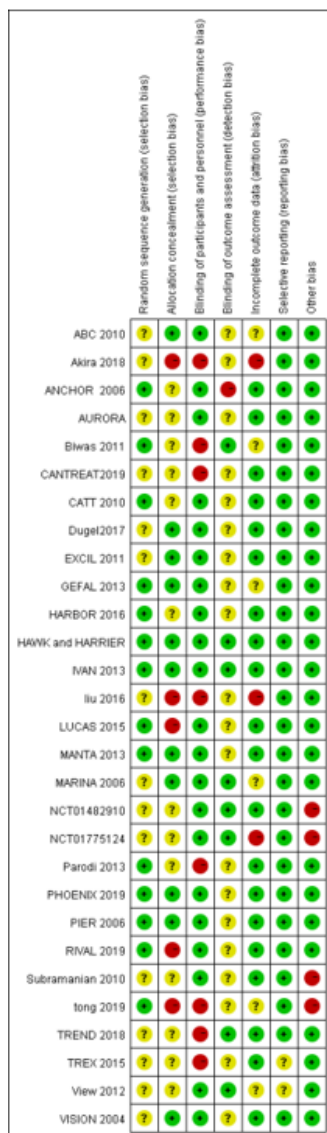
- A total of 18 multicenter RCTs recruited patients from the US or Europe. Six studies (20%) contained participants of predominantly Mongolian race, whereas the rest had mostly Caucasian patients.
- Regarding participants, the included records recruited 13,596 patients (mean age 74 years) and 56% (n = 7679) were female.
- The median baseline BCVA across studies was 56.7 letters [interquartile range (IQR) = 52.5–60.6]. Female proportion (p = 0.99), baseline BCVA (p = 0.98), and mean age (p = 0.99) were similar across included trials.
- Participants with polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) were involved in 17 trials.
- These studies covered PDT and 15 different regimens for six anti-VEGF drugs.
- Of 153 possible comparisons between included treatments, 24 were compared directly in the identified studies.

Qualität der Studien:

- As for overall risk of bias, 86% of these trials were rated as low risk or uncertain risk bias.
- The percentage of studies with high risk of bias for each individual domain was: 17.2% for allocation concealment, 27% for blinding of participants and personnel, 10.7% for blinding of outcome assessment, and 7% for missing information.



Risk of bias graph: it is a plot of the distribution of judgments (Yes, No, Unclear) across studies for each risk of bias entry



Risk of bias summary: it is a summary table of review authors' judgments for each risk of bias entry for each study

Studienergebnisse:

Pairwise meta-analysis:

- No significant differences were found between aflibercept and ranibizumab or aflibercept and brolicizumab in terms of primary efficacy outcome (proportions of patients with gain of three or more BCVA lines)

Tabelle 1: Pairwise meta-analysis of primary outcomes

a. sham VS active		15letters					AIC events					
comparisons	I ²	τ ²	OR	LL	UL	p	F	τ ²	OR	LL	UL	p
sham PDT	-	-	0.77	0.04	13.41	0.85	-	-	-	-	-	-
sham pega6w	0.00	0.00	2.67	1.17	6.09	0.02	-	-	1.00	0.50	2.01	1.00
sham raniM	-	-	5.81	3.16	10.69	0.00	-	-	1.20	0.56	2.54	0.64
sham raniQ	-	-	1.30	0.48	3.52	0.60	-	-	-	-	-	-
sham conberQ	-	-	1.44	0.56	3.70	0.45	-	-	0.53	0.03	8.70	0.66
b. active VS active		15letters					15letters					
PDT pega6w	-	-	0.90	0.08	10.55	0.93	-	-	-	-	-	-
PDT raniM	-	-	6.79	3.22	14.33	0.00	-	-	-	-	-	-
PDT bevaP	-	-	5.58	0.70	44.48	0.11	-	-	-	-	-	-
PDT aflibB	-	-	-	-	-	-	-	-	0.33	0.05	2.41	0.28
pega6w bevaP	-	-	6.23	1.38	28.08	0.02	-	-	1.19	0.21	6.79	0.85
raniM raniQ	-	-	0.56	0.33	0.93	0.03	-	-	0.73	0.12	4.40	0.73
raniM raniP	0.00	0.00	1.19	0.98	1.45	0.08	0.00	0.00	1.20	0.70	2.06	0.51
raniM raniTE	0.00	0.00	1.08	0.84	1.39	0.54	0.00	0.00	0.78	0.29	2.06	0.61
raniM bevaM	0.24	0.01	1.23	0.94	1.61	0.14	-	-	1.19	0.21	6.79	0.85
raniM bevaP	-	-	1.22	0.86	1.72	0.26	-	-	0.73	0.12	4.40	0.73
raniM aflibM	-	-	0.94	0.77	1.14	0.52	0.00	0.00	1.20	0.70	2.06	0.51
raniM aflibB	-	-	0.96	0.77	1.21	0.75	0.00	0.00	0.78	0.29	2.06	0.61
raniP bevaM	-	-	0.80	0.56	1.14	0.21	-	-	0.93	0.30	2.92	0.90
raniP bevaP	0.00	0.00	0.95	0.75	1.20	0.67	0.00	0.00	0.86	0.44	1.70	0.67
raniP conberP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
raniTE bevaTE	-	-	0.94	0.61	1.47	0.79	-	-	0.30	0.08	1.11	0.07
raniTE aflibTE	-	-	1.10	0.61	1.97	0.76	-	-	0.98	0.24	3.99	0.98
bevaM bevaP	-	-	1.12	0.78	1.59	0.54	-	-	0.77	0.26	2.24	0.63
aflibM aflibB	-	-	1.02	0.83	1.24	0.86	-	-	0.61	0.36	1.01	0.05
aflibB aflibTE	-	-	0.95	0.31	2.89	0.93	-	-	-	-	-	-
aflibB broliB	-	-	-	-	-	-	-	-	0.40	0.07	2.17	0.29
aflibB broliQ	-	-	1.10	0.88	1.36	0.40	-	-	1.59	0.86	2.94	0.14

Note. Effect-sizes pooled using a random-effects model. Pega6w= pegaptanib every 6 weeks. raniM=ranibizumab Monthly. raniQ=ranibizumab Quarterly. raniP=ranibizumab PRN. raniTE=ranibizumab treat-and-extend regimen. bevaM=bevacizumab Monthly. bevaP=bevacizumab PRN. bevaTE=bevacizumab treat-and-extend regimen. aflibM=aflibercept Monthly. aflibB=aflibercept Bimonthly. aflibTE=aflibercept treat-and-extend regimen. conberM=conbercept Monthly. conberP=conbercept PRN. conberQ=conbercept Quarterly. broliB=brolicizumab Bimonthly broliQ=brolicizumab Quarterly

Tabelle 2: Pairwise meta-analysis of secondary outcomes

a. sham VS active		BCVA change					CRT change					CNV change					SOAE events								
comparisons	I ²	τ ²	SMD	LL	UL	p	F	τ ²	SMD	LL	UL	p	F	τ ²	SMD	LL	UL	p	I ²	τ ²	OR	LL	UL	p	
sham PDT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
sham pega6w	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15.34	0.94	####	0.06
sham raniM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.65	0.46	5.93	0.45
sham raniQ	-	-	0.82	0.45	1.19	0.00	-	-	-	-	-	-	-	-	0.79	0.48	1.11	0.00	-	-	-	-	-	-	-
sham conberQ	-	-	0.09	-0.28	0.46	0.65	-	-	-	-	-	-	-	-	0.44	0.07	0.81	0.02	-	-	-	0.54	0.03	8.79	0.66
b. active VS active		15letters					15letters					15letters					15letters								
PDT pega6w	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PDT raniM	-	-	1.25	0.99	1.50	0.00	-	-	-	-	-	-	-	-	0.86	1.07	0.65	0.00	-	-	-	2.05	0.23	18.51	0.52
PDT bevaP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.00	0.04	24.91	1.00
PDT aflibB	-	-	0.79	0.52	1.06	0.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.40	0.06	2.48	0.32
pega6w bevaP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.39	0.17	66.18	0.66
raniM raniQ	-	-	0.31	0.09	0.54	0.01	-	-	0.04	-0.18	0.26	0.72	-	-	-0.06	-0.28	0.16	0.60	-	-	3.67	0.60	22.36	0.16	
raniM raniP	0.00	0.00	0.12	0.03	0.21	0.01	0.05	0.00	-0.06	-0.15	0.03	0.20	0.00	0.00	-0.19	-0.29	-0.10	0.00	0.00	0.00	0.61	0.14	2.56	0.50	
raniM raniTE	0.64	0.02	0.78	0.29	2.06	0.61	-	-	-0.01	-0.16	0.15	0.92	-	-	-	-	-	-	-	-	0.47	0.09	2.57	0.38	
raniM bevaM	-	-	0.03	-0.13	0.20	0.70	-	-	-0.18	-0.35	-0.01	0.04	-	-	-0.05	-0.22	0.12	0.55	-	-	4.77	0.23	99.84	0.31	
raniM bevaP	-	-	0.17	0.01	0.34	0.04	-	-	-0.25	-0.42	-0.08	0.00	-	-	-0.22	-0.38	-0.05	0.01	-	-	3.46	0.18	67.07	0.41	
raniM aflibM	-	-	0.02	-0.07	0.12	0.63	-	-	0.03	-0.07	0.13	0.52	-	-	0.05	-0.04	0.15	0.28	-	-	6.92	0.36	####	0.20	
raniM aflibB	-	-	0.00	-0.10	0.10	1.00	-	-	0.00	-0.11	0.12	0.96	-	-	0.02	-0.09	0.13	0.75	-	-	-	-	-	-	
raniP bevaM	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.02	-0.19	0.15	0.80	-	-	0.05	-0.12	0.21	0.60	-	-	-	-	-	-	
raniP bevaP	0.02	0.00	-0.02	-0.13	0.09	0.68	0.19	0.00	-0.10	-0.20	0.01	0.07	0.00	0.00	-0.07	-0.20	0.06	0.28	0.00	0.00	1.49	0.24	9.19	0.67	
raniP conberP	-	-	-0.02	-0.41	0.38	0.94	0.60	0.11	-0.39	-0.98	0.19	0.19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
raniTE bevaTE	-	-	-0.02	-0.23	0.18	0.82	-	-	0.09	-0.15	0.32	0.47	-	-	-	-	-	-	-	-	7.03	0.36	####	0.20	
raniTE aflibTE	-	-	0.14	-0.10	0.37	0.25	-	-	-0.08	-0.28	0.12	0.45	-	-	-	-	-	-	-	-	0.98	0.24	3.99	0.98	
bevaM bevaP	-	-	0.13	-0.04	0.30	0.14	-	-	-0.07	-0.24	0.10	0.44	-	-	-0.18	-0.34	-0.01	0.04	-	-	4.11	0.46	36.97	0.21	
aflibM aflibB	-	-	0.02	-0.07	0.12	0.63	-	-	0.03	-0.07	0.13	0.56	-	-	-0.03	-0.13	0.07	0.54	-	-	0.50	0.10	2.48	0.39	
aflibB aflibTE	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.04	-0.65	0.58	0.91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
aflibB broliB	-	-	0.05	-0.36	0.46	0.81	-	-	-0.06	-0.47	0.35	0.78	-	-	-	-	-	-	-	-	0.47	0.10	2.35	0.36	
aflibB broliQ	-	-	0.02	-0.09	0.12	0.78	-	-	0.31	0.41	0.20	0.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.01	0.00	-0.04	0.00	

Note. Effect-sizes pooled using a random-effects model. Pega6w= pegaptanib every 6 weeks. raniM=ranibizumab Monthly. raniQ=ranibizumab Quarterly. raniP=ranibizumab PRN. raniTE=ranibizumab treat-and-extend regimen. bevaM=bevacizumab Monthly. bevaP=bevacizumab PRN. bevaTE=bevacizumab treat-and-extend regimen. aflibM=aflibercept Monthly. aflibB=aflibercept Bimonthly. aflibTE=aflibercept treat-and-extend regimen. conberM=conbercept Monthly. conberP=conbercept PRN. conberQ=conbercept Quarterly. broliB=brolicizumab Bimonthly broliQ=brolicizumab Quarterly

Network meta-analysis

- Figure 2 presents the results of the NMA for the primary outcome of efficacy (the proportion of patients gaining 15 or more BCVA letters) and safety (incidence of ATC events).

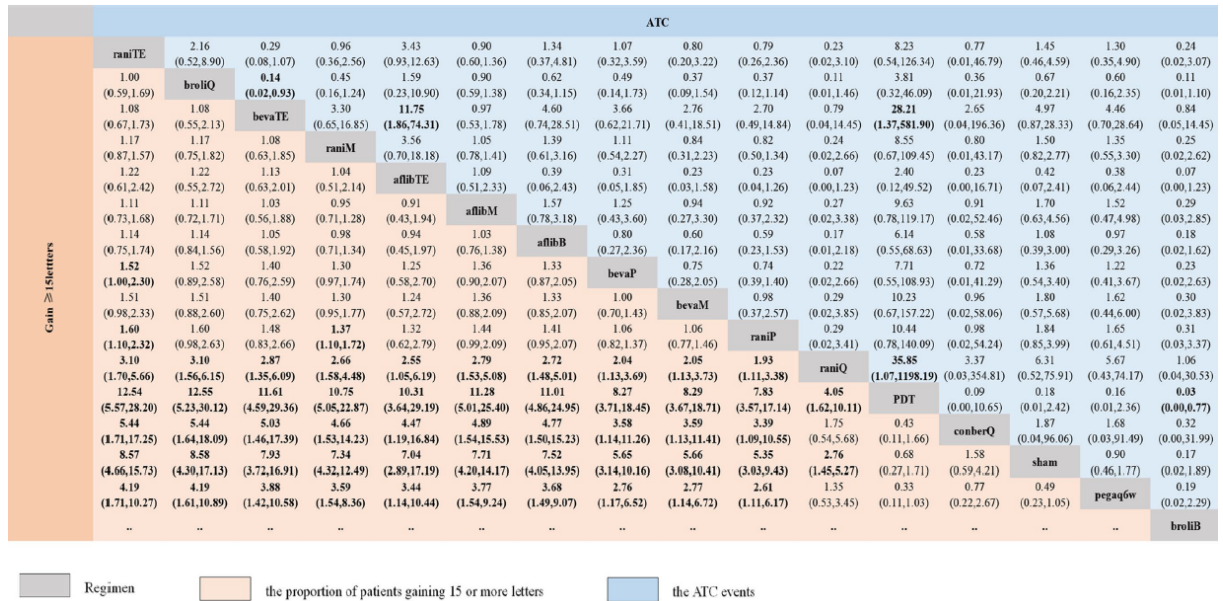


Figure 2. Network meta-analysis of primary efficacy and safety outcomes. Regimens are reported in order of patients' proportion gaining 15 or more letters ranking according to SUCRAS. Summary OR and 95% CrI for categorical outcomes to estimate the treatment effect size. afflibB, aflibercept Bimonthly; afflibM, aflibercept Monthly; afflibTE, aflibercept treat-and-extend regimen; ATC, arterial thromboembolic; bevaM, bevacizumab Monthly; bevaP, bevacizumab PRN; bevaTE, bevacizumab treat-and-extend regimen; broliQ, brolicizumab Bimonthly; broliQ, brolicizumab Quarterly; conberM, conbercept Monthly; conberP, conbercept PRN; conberQ, conbercept Quarterly; CrI, credible intervals; OR, odds ratio; Pegaq6w, pegaptanib every 6 weeks; raniM, ranibizumab Monthly; raniP, ranibizumab PRN; raniQ, ranibizumab Quarterly; raniTE, ranibizumab treat-and-extend regimen; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve.

- The primary outcome of efficacy results contains 105 treatment arms made up of 51 data points (Figure 3).

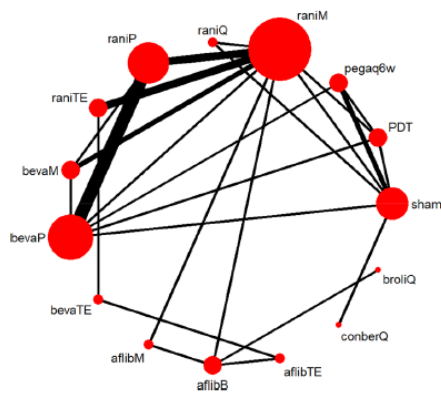


Figure 3. Network plot of available treatment comparisons for primary efficacy outcome. Size of node represent the number of patients randomized to each regimen. Line width represent the number of RCTs comparing each pair of regimens directly. afflibB, aflibercept Bimonthly; afflibM, aflibercept Monthly; afflibTE, aflibercept treat-and-extend regimen; bevaM, bevacizumab Monthly; bevaP, bevacizumab PRN; bevaTE, bevacizumab treat-and-extend regimen; broliQ, brolicizumab Quarterly; conberQ, conbercept Quarterly; Pegaq6w, pegaptanib every 6 weeks; raniM, ranibizumab Monthly; raniP, ranibizumab PRN; raniQ, ranibizumab Quarterly; raniTE, ranibizumab treat-and-extend regimen; RCT, randomized controlled trial.

- The highest probability of being most efficacious in terms of primary efficacy outcome was the ranibizumab treat-and-extend regimen (SUCRA 86.7%), whereas pegaptanib every 6 weeks (SUCRA 3.2%) was lowest (s.Tab. 3).

Tabelle 3: The proportion of patients gaining 15 or more letters

treatments	SUCRA(%)	meanrank
sham	6.7	14.1
PDT	19.7	12.2
pegag6w	3.2	14.6
raniM	74.3	4.6
raniQ	26.7	11.3
raniP	44.8	8.7
raniTE	86.7	2.9
bevaM	51.7	7.8
bevaP	51.9	7.7
bevaTE	77.4	4.2
aflibM	70.9	5.1
aflibB	68.1	5.5
aflibTE	71.2	5
conberQ	17.5	12.6
broliQ	79.5	3.9

* Larger SUCRAs denote more effective regimens.

- A total of 18 studies with 11,500 participants reported usable data concerning the primary outcome of safety results (incidence of ATC events), with 120 treatment arms containing 16 regimens available (Figure 3).
- With respect to ranking probabilities, the bevacizumab treat-andextend regimen (SUCRA 87.5%) had the highest mean ranks (lowest incidence of ATC) (s. Tab.4).

The results of network meta-analysis for secondary outcomes

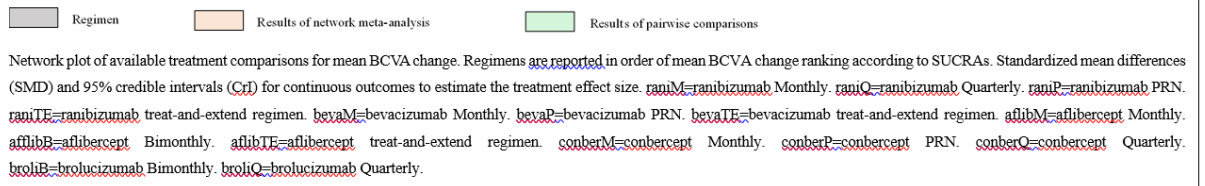
Tabelle 4: The incidence of Arterial thromboembolic events

treatments	SUCRA(%)	meanrank
sham	59	7.2
PDT	11.3	14.3
pegag6w	58	7.3
raniM	45.1	9.2
raniQ	55.6	7.7
raniP	61.5	6.8
raniTE	47.4	8.9
bevaM	39.7	10
bevaP	51.6	8.3
bevaTE	87.5	2.9
aflibM	64.8	6.3
aflibB	23.9	12.4
aflibTE	47.1	8.9
conberQ	68.4	5.7
broliB	66.3	6.1
broliQ	12.7	14.1

* Larger SUCRAs denote safer regimens.

- A total of 10,588 participants from 22 studies presented usable mean BCVA change data.
- Compared with sham injection, the SMDs for 13 regimens were associated with significant BCVA improvement.

BCVA change	ranibTE	0.777	-0.023	NA	NA	0.139	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	(0.294,1.055)	(-0.23,0.18)				(-0.097,0.37)														
	0.03	0.024	0.034	NA	0	0.173	0.118	0.313	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.249	
	(-0.16,0.22)	(-0.07,0.121)	(-0.134,0.2)		(-0.09,0.098)	(0.006,0.34)	(0.031,0.208)	(0.089,0.537)												(0.99,1.50)
	0.02	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	(-0.29,0.34)																			
	0.08	0.05	0.05	NA	0.024	0.128	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	(-0.24,0.39)	(-0.39,0.50)			(-0.07,0.121)	(-0.04,0.298)														
	0.06	0.03	0.03	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	(-0.27,0.38)	(-0.42,0.48)																		
	0.14	0.11	0.11	0.06	0.08	0.015	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	(-0.20,0.47)	(-0.35,0.57)	(-0.40,0.52)	(-0.39,0.55)		(-0.09,0.117)														
	0.15	0.12	0.12	0.07	0.09	0.01	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	(-0.16,0.45)	(-0.31,0.56)	(-0.18,0.32)	(-0.26,0.44)	(-0.44,0.47)															
	0.16	0.13	0.14	0.09	0.11	0.03	0.01	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	(-0.24,0.56)	(-0.37,0.65)	(-0.27,0.45)	(-0.33,0.54)																
	0.19	0.16	0.16	0.11	0.13	0.05	1.04	(-0.50,0.58)	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	(-0.34,0.71)	(-0.33,0.64)	(-0.45,0.77)	(-0.44,0.66)	(-0.39,0.65)	(-0.57,0.67)														
	0.20	0.17	0.17	0.12	0.14	0.06	0.05	0.04	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	(-0.37,0.76)	(-0.36,0.70)	(-0.47,0.82)	(-0.42,0.66)	(-0.45,0.74)	(-0.60,0.72)	(-0.43,0.53)	(-0.51,0.58)	(-0.71,0.73)											
	0.15	0.12	0.13	0.08	0.10	0.02	0.01	-0.01	-0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	(-0.13,0.43)	(-0.08,0.33)	(-0.29,0.55)	(-0.24,0.40)	(-0.16,0.36)	(-0.42,0.45)	(-0.30,0.32)	(-0.41,0.40)	(-0.52,0.45)	(-0.61,0.53)										
	0.17	0.14	0.15	0.09	0.11	0.03	0.02	0.01	-0.02	-0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	(-0.08,0.42)	(-0.02,0.30)	(-0.25,0.55)	(-0.20,0.39)	(-0.14,0.37)	(-0.38,0.45)	(-0.26,0.31)	(-0.38,0.39)	(-0.47,0.44)	(-0.58,0.53)	(-0.38,0.53)	(-0.14,0.17)								
	0.34	0.31	0.32	0.27	0.29	0.21	0.19	0.16	0.14	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
	(-0.04,0.72)	(-0.01,0.64)	(-0.17,0.81)	(-0.15,0.68)	(-0.13,0.70)	(-0.30,0.71)	(-0.21,0.60)	(-0.30,0.66)	(-0.43,0.74)	(-0.48,0.77)	(-0.20,0.57)	(-0.19,0.54)								
	0.53	0.50	0.51	0.46	0.48	0.40	0.39	0.37	0.35	0.34	0.38	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36
	(-0.25,1.32)	(-0.26,1.26)	(-0.33,1.35)	(-0.34,1.26)	(-0.31,1.26)	(-0.45,1.25)	(-0.41,1.18)	(-0.47,1.21)	(-0.24,0.95)	(-0.59,1.26)	(-0.38,1.14)	(-0.38,1.11)	(-0.64,1.02)							
	1.07	1.04	1.05	1.00	1.02	0.94	0.92	0.91	0.89	0.87	0.92	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
	(0.34,1.80)	(0.34,1.74)	(0.26,1.84)	(0.25,1.74)	(0.27,1.77)	(0.14,1.74)	(0.18,1.66)	(0.12,1.69)	(0.03,1.74)	(-0.01,1.75)	(0.19,1.65)	(0.18,1.62)	(0.11,1.56)	(-0.50,1.57)						
	1.16	1.13	1.13	1.08	1.10	1.02	1.01	1.00	0.97	0.96	1.00	0.99	0.82	0.62	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
	(0.58,1.74)	(0.58,1.68)	(0.48,1.79)	(0.48,1.68)	(0.50,1.71)	(0.35,1.69)	(0.41,1.61)	(0.35,1.65)	(0.24,1.70)	(0.20,1.72)	(0.42,1.59)	(0.42,1.56)	(0.38,1.26)	(-0.31,1.56)	(-0.35,0.53)					
	1.11	1.08	1.09	1.03	1.05	0.97	0.95	0.92	0.91	0.96	0.94	0.94	0.77	0.58	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	(0.77,1.45)	(0.81,1.36)	(0.63,1.55)	(0.70,1.37)	(0.67,1.43)	(0.50,1.45)	(0.68,1.24)	(0.57,1.33)	(0.37,1.48)	(0.36,1.46)	(0.61,1.30)	(0.62,1.26)	(0.34,1.20)	(-0.23,1.38)	(-0.72,0.79)	(-0.66,0.56)				



- Based on SUCRA plots, the ranibizumab treat-and-extend regimen (SUCRA 77.7%) had the highest mean ranks, whereas the conbercept quarterly regimen (SUCRA 11.8%) and PDT (SUCRA 5.3%) had the lowest ranks (s. Tab.5).

Tabelle 5: mean change in BCVA

treatments	SUCRA(%)	meanrank
sham	7.7	15.8
PDT	5.3	16.1
ranibM	77.7	4.6
ranibQ	47.3	9.4
ranibP	50.7	8.9
ranibTE	80.7	4.1
bevaM	66.3	6.4
bevaP	51.9	8.7
bevaTE	73.3	5.3
aflibM	68.4	6.1
aflibB	57.2	7.9
aflibTE	59.4	7.5
conberQ	11.8	15.1
conberM	29.6	12.3
conberP	53.6	8.4
broliB	53.4	8.5
broliQ	56	8

* Larger SUCRAs denote more BCVA change regimens.

- A total of 18 studies with 9223 participants presented data of mean CRT change. A brolicizumab quarterly regimen significantly reduced CRT compared with a conbercept PRN regimen (SMD -0.31, 95% CrI -0.41 to -0.20).

CRT change	broEQ	NA	NA	NA	0,307 (0,41,0,204)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	-0,09 (-0,33,0,36)	aflibTE	NA	NA	NA	-0,035 (-0,65,0,577)	-0,079 (-0,28,0,124)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-0,16 (-0,52,0,20)	-0,07 (-0,33,0,19)	raniM	NA	NA	0,003 (-0,11,0,116)	-0,008 (-0,16,0,14)	0,032 (-0,056,0,13)	0,041 (-0,182,0,63)	-0,059 (-0,15,0,031)	NA	NA	NA	-0,18 (-0,35,-0,01)	-0,25 (-0,42,-0,08)	
-0,13 (-0,69,0,43)	-0,04 (-0,54,0,45)	0,03 (-0,40,0,45)	broBB	NA	-0,039 (-0,47,0,354)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-0,16 (-0,53,0,22)	-0,07 (-0,34,0,20)	0,00 (-0,11,0,11)	-0,03 (-0,45,0,40)	afliB	NA	0,029 (-0,07,0,127)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-0,17 (-0,56,0,23)	-0,08 (-0,30,0,14)	-0,01 (-0,16,0,14)	-0,04 (-0,49,0,41)	-0,01 (-0,19,0,18)	raniTE	NA	NA	NA	0,086 (-0,15,0,132)	NA	NA	NA	NA	NA	
-0,19 (-0,56,0,19)	-0,10 (-0,37,0,17)	-0,03 (-0,13,0,07)	-0,06 (-0,47,0,35)	-0,03 (-0,13,0,07)	-0,02 (-0,20,0,16)	afliBM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-0,20 (-0,62,0,23)	-0,11 (-0,45,0,23)	-0,04 (-0,26,0,18)	-0,04 (-0,55,0,41)	-0,04 (-0,29,0,21)	-0,04 (-0,30,0,24)	-0,01 (-0,25,0,23)	raniQ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-0,21 (-0,56,0,14)	-0,13 (-0,40,0,15)	-0,05 (-0,14,0,03)	-0,08 (-0,52,0,35)	-0,05 (-0,19,0,09)	-0,04 (-0,22,0,13)	-0,02 (-0,15,0,11)	-0,01 (-0,25,0,22)	raniP	NA	NA	NA	NA	-0,022 (-0,19,0,145)	-0,394 (-0,98,0,194)	-0,097 (-0,20,0,008)
-0,24 (-0,69,0,20)	-0,16 (-0,46,0,14)	-0,09 (-0,34,0,16)	-0,12 (-0,61,0,38)	-0,09 (-0,36,0,19)	-0,09 (-0,28,0,12)	-0,06 (-0,33,0,21)	-0,05 (-0,39,0,29)	-0,03 (-0,30,0,23)	bevaTE	NA	NA	NA	NA	NA	
-0,25 (-0,79,0,29)	-0,16 (-0,85,0,52)	-0,09 (-0,73,0,54)	-0,12 (-0,88,0,64)	-0,09 (-0,74,0,55)	-0,08 (-0,73,0,57)	-0,06 (-0,70,0,58)	-0,05 (-0,72,0,62)	-0,04 (-0,67,0,59)	-0,01 (-0,69,0,68)	conberM	NA	NA	NA	NA	
-0,28 (-0,66,0,10)	-0,19 (-0,49,0,11)	-0,12 (-0,27,0,03)	-0,15 (-0,60,0,30)	-0,12 (-0,30,0,07)	-0,11 (-0,32,0,10)	-0,09 (-0,27,0,09)	-0,08 (-0,35,0,19)	-0,06 (-0,21,0,08)	-0,02 (-0,32,0,26)	-0,02 (-0,67,0,62)	bevaM	NA	NA	-0,067 (-0,24,0,103)	
-0,31 (-0,41,-0,20)	-0,22 (-0,65,0,21)	-0,15 (-0,50,0,19)	-0,18 (-0,73,0,37)	-0,15 (-0,51,0,21)	-0,14 (-0,52,0,24)	-0,12 (-0,48,0,24)	-0,11 (-0,52,0,30)	-0,10 (-0,43,0,24)	-0,06 (-0,49,0,37)	-0,06 (-0,59,0,47)	-0,03 (-0,40,0,33)	conberP	NA	NA	
-0,33 (-0,69,0,04)	-0,24 (-0,52,0,04)	-0,17 (-0,29,-0,05)	-0,20 (-0,64,0,24)	-0,17 (-0,33,-0,01)	-0,16 (-0,35,0,03)	-0,14 (-0,29,0,01)	-0,13 (-0,38,0,12)	-0,12 (-0,22,-0,01)	-0,08 (-0,36,0,20)	-0,08 (-0,71,0,56)	-0,05 (-0,20,0,10)	-0,02 (-0,37,0,33)	bevaP	NA	

Regimen Results of network meta-analysis Results of pairwise comparisons

Network plot of available treatment comparisons for mean CRT change. Regimens are reported in order of mean CRT change ranking according to SUCRAs. Standardized mean differences (SMD) and 95% credible intervals (CrI) for continuous outcomes to estimate the treatment effect size. raniM=ranibizumab Monthly. raniQ=ranibizumab Quarterly. raniP=ranibizumab PRN. raniTE=ranibizumab treat-and-extend regimen. bevaM=bevacizumab Monthly. bevaP=bevacizumab PRN. bevaTE=bevacizumab treat-and-extend regimen. aflibM=aflibercept Monthly. aflibB=aflibercept Bimonthly. aflibTE=aflibercept treat-and-extend regimen. conberM=conbercept Monthly. conberP=conbercept PRN. conberQ=conbercept Quarterly. broliB=brolicizumab Bimonthly. broliQ=brolicizumab Quarterly.

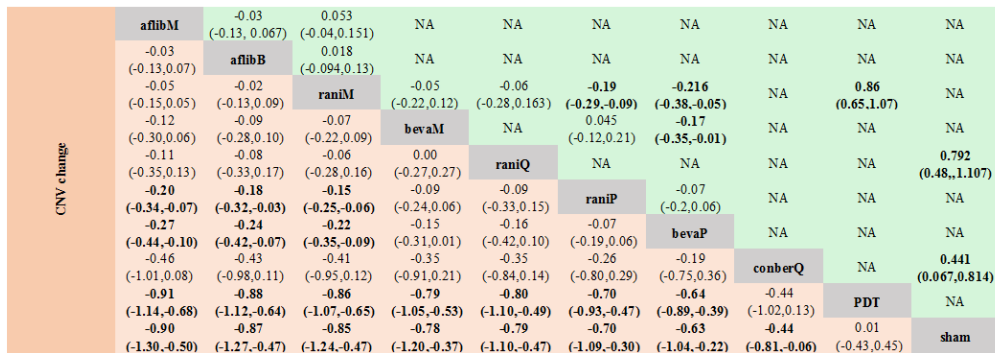
- Brolicizumab quarterly (SUCRA 75.1%) had the highest mean ranks (s. Tab. 5).

Tabelle 6: mean change in CRT

treatments	SUCRA(%)	meanrank
raniM	63.2	5.8
raniQ	51.8	7.3
raniP	47.9	7.8
raniTE	57.3	6.6
bevaM	33	9.7
bevaP	20.5	11.3
bevaTE	40.6	8.7
aflibM	53.4	7.1
aflibB	61.1	6.1
aflibTE	70	4.9
conberM	39.8	8.8
conberP	25	10.8
broliB	61.2	6
broliQ	75.1	4.2

* Larger SUCRAs denote more CRT change regimens.

- Only 8 studies with 6117 participants reported usable result for mean change in CNV area. The SMDs for the eight (80%) anti-VEGF regimens that significantly reduced CNV area ranged from -0.90 (95% CrI -1.30 to -0.50) for aflibercept monthly to -0.44 (-0.81 to -0.06) to a conbercept quarterly regimen.



Regimen Results of network meta-analysis Results of pairwise comparisons

Network plot of available treatment comparisons for mean CNV change. Regimens are reported in order of mean CNV change ranking according to SUCRAs. Standardized mean differences (SMD) and 95% credible intervals (CrI) for continuous outcomes to estimate the treatment effect size. raniM=ranibizumab Monthly. raniQ=ranibizumab Quarterly. raniP=ranibizumab PRN. bevaM=bevacizumab Monthly. bevaP=bevacizumab PRN. afibM=afibercept Monthly. afibB=afibercept Bimonthly. conberQ=conbercept Quarterly.

- Afibercept monthly regimen (SUCRA 81.6%) had the highest mean ranks, whereas conbercept quarterly regimen (SUCRA 34%) and PDT (SUCRA 8.9%) had the lowest ranks (s. Tab 6).

Tabelle 7: mean change in CNV

treatments	SUCRA(%)	meanrank
sham	74.5	3.3
PDT	9	9.2
raniM	9	9.2
raniQ	63	4.3
raniP	48.3	5.7
bevaM	64.2	4.2
bevaP	40.5	6.4
afibM	80.9	2.7
afibB	75.5	3.2
conberQ	35	6.8

* Larger SUCRAs denote more CRT change regimens.

- A total of 11,500 participants from 17 trials reported usable result for the rates of SOAEs. No significant difference was found between active regimens or sham injection.
- The findings of SUCRA for the SOAEs are presented in Tab. 8.

Tabelle 8: incidence of SOAEs

treatments	SUCRA(%)	meanrank
sham	76.2	4.6
PDT	75.1	4.7
pegaq6w	40.4	9.9
raniM	57.6	7.4
raniQ	58.6	7.2
raniP	54.9	7.8
raniTE	66.4	6
bevaM	33.7	11
bevaP	69.1	5.6
bevaTE	33.4	11
afibM	32.8	11.1
afibB	23.7	12.4
afibTE	64.4	6.3
conberQ	73.2	5
broliB	30.1	11.5
broliQ	10.4	14.4

* Larger SUCRAs denote more CRT change regimens.

Efficacy versus safety in network analysis

- A clustered ranking plot for both primary efficacy and safety results indicated that the higher frequency injection regimens were better for efficacy and worse for safety, as most of them lay in the lower right corner. Among included anti-VEGF regimens, the bevacizumab treat-and-extend regimen was the most efficacious and safest regimen in this analysis (Figure 4).

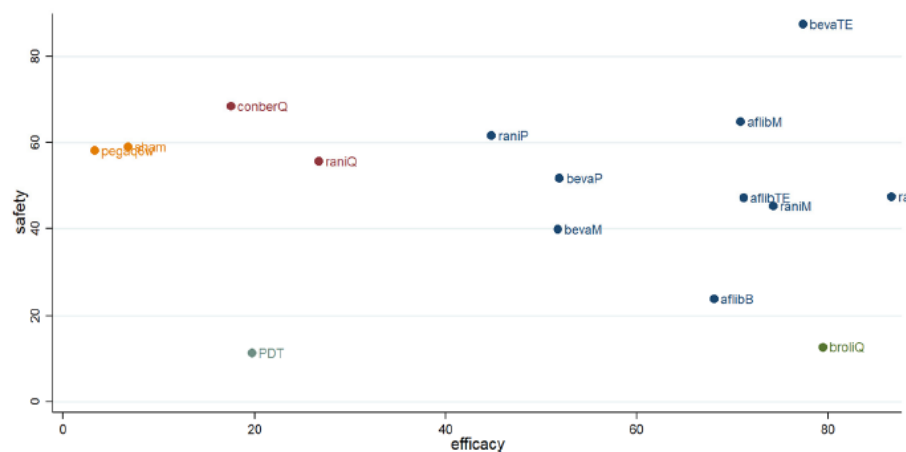


Figure 4. Clustered ranking plot of nAMD regimens network based on primary efficacy and safety outcomes. Each color represents a group of regimens that belong to the same cluster. Regimens lying in the upper right corner are more effective and acceptable than the other regimens. aflibB, aflibercept Bimonthly; aflibM, aflibercept Monthly; aflibTE, aflibercept treat-and-extend regimen; bevaM, bevacizumab Monthly; bevaP, bevacizumab PRN; bevaTE, bevacizumab treat-and-extend regimen; broliQ, brolicizumab Quarterly; conberQ, conbercept Quarterly; nAMD, neovascular age-related macular degeneration; Pegaqów, pegaptanib every 6 weeks; raniM, ranibizumab Monthly; raniP, ranibizumab PRN; raniQ, ranibizumab Quarterly; raniTE, ranibizumab treat-and-extend regimen.

- Results for the primary outcome did not substantially change in sensitivity analyses after removing studies at high risk of bias and small sample size ($n < 100$), respectively.

Inconsistency

- The test of global inconsistency did not detect any evidence of statistically significant inconsistency for primary and secondary outcomes (global inconsistency: $p = 0.2-0.63$).
- No publication bias was found in comparison adjusted funnel plots of the NMA for any outcome

Anmerkung/Fazit der Autoren

This comprehensive Bayesian NMA provides substantial evidence for the clinical application of anti-VEGF drug regimens for nAMD. The treat-and-extend regimen of ranibizumab and aflibercept are the preferred anti-VEGF regimens for nAMD. The bevacizumab treat-and-extend regimen needs more head-to-head comparisons with other regimens or sham injection for advanced application. The treat-and-extend regimen proved to be the most effective for all the anti-VEGF drugs in this NMA. Pegaptanib every 6 weeks and Conbercept quarterly are unable to satisfy the BCVA improvement required by nAMD patients.

Kommentare zum Review

NMA: Annahme der Transitivität wurde nicht überprüft und diskutiert.

3.4 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence, 2018 [9].

NICE Guideline NG82

Methods, evidence and recommendations

January 2018

Age-related macular degeneration: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- 1) What is the effectiveness of different antiangiogenic therapies (including photodynamic therapy) for the treatment of late AMD (wet active)?
- 2) What is the effectiveness of adjunctive therapies for the treatment of late AMD (wet active)?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline covers diagnosing and managing age-related macular degeneration (AMD) in adults. It aims to improve the speed at which people are diagnosed and treated to prevent loss of sight. This guidance replaces NICE technology appraisal guidance on the use of photodynamic therapy for age-related macular degeneration (TA68).

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- 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:

- The search undertaken by the Cochrane group on photodynamic therapy (PDT) for AMD up to 2005. We also conducted an additional update search on PDT. The search undertaken by the Cochrane group on anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment for neovascular AMD up to 2015. An update search carried out near the end of guideline development identified 2 further studies including.

LoE/GoR

- The risk of bias of included RCTs was assessed using the **Cochrane risk of bias tool**.
- **GRADE** was used to assess the quality of evidence for the selected outcomes as specified in 'Developing NICE guidelines' (2014). A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses undertaken.

Table 2: Rationale for downgrading evidence for intervention studies

GRADE criteria	Reasons for downgrading quality
Risk of bias	The quality of the evidence was downgraded if there were concerns about factors including the design or execution of the study, including concealment of allocation, blinding and loss to follow up. This was based on intervention checklists in the NICE guidelines manual (2012).
Inconsistency	The quality of the evidence was downgraded if there were concerns about inconsistency of effects across studies: occurring when there is variability in the treatment effect demonstrated across studies (heterogeneity). This was assessed using visual inspection and the statistic, I^2 where; $I^2 < 50\%$ was categorised as no inconsistency, $I^2 \geq 50\%$ was categorised as serious inconsistency, and $I^2 \geq 50\%$ plus obvious additional heterogeneity on visual inspection categorised as very serious inconsistency.
Indirectness	The quality of the evidence was downgraded if there were concerns about the population, intervention, comparator and outcome in the included studies and how directly these variables could address the specific review question.
Imprecision	If MIDs (one corresponding to meaningful benefit; one corresponding to meaningful harm) were defined for the outcome, the outcome was downgraded once if the 95% confidence interval for the effect size crossed one MID, and twice if it crosses both MIDs. If an MID was not defined for the outcomes, it was downgraded once if the 95% confidence interval for the effect size crossed the line of no effect (i.e. the outcome was not statistically significant).

Strength of recommendation

Interventions that must (or must not) be used

We usually use 'must' or 'must not' only if there is a legal duty to apply the recommendation. Occasionally we use 'must' (or 'must not') if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.

Interventions that should (or should not) be used – a 'strong' recommendation

We use 'offer' (and similar words such as 'refer' or 'advise') when we are confident that, for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. We use similar forms of words (for example, 'Do not offer...') when we are confident that an intervention will not be of benefit for most patients.

Interventions that could be used

We use 'consider' when we are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Zu Fragestellung 1:

Four studies on photodynamic therapy (PDT) for AMD, one study comparing PDT and anti-vascular endothelial growth factor, twelve studies on bevacizumab and/or ranibizumab and two studies for aflibercept met the study inclusion criteria and were included in the review. The update search identified two further studies: one RCT compared the effectiveness of bevacizumab and ranibizumab treatment and one study compared vision-related function between people who received aflibercept and ranibizumab injection.

Siehe Anhang: Abbildung 1

Zu Fragestellung 2:

A total of 17 RCTs were included in the review – twelve with ranibizumab as the anti-VEGF used and five with bevacizumab. Fourteen studies compared anti-VEGF monotherapy with anti-VEGF + PDT, two compared anti-VEGF monotherapy with anti-VEGF + steroids and one compared anti-VEGF + PDT with anti-VEGF + PDT + steroids. An update search carried out near the end of guideline development identified further one study.

Siehe Anhang: Abbildung 2

Zu Fragestellung 1:

Empfehlungen Antiangiogenic therapies

Empfehlung 21:

Offer intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment² for late AMD (wet active) for eyes with visual acuity within the range specified in recommendation 26.

Empfehlung 22:

Be aware that no clinically significant differences in effectiveness and safety between the different anti-VEGF treatments³ have been seen in the trials considered by the guideline committee.

Empfehlung 23:

In eyes with visual acuity of 6/96 or worse, consider anti-VEGF treatment for late AMD (wet active) only if a benefit in the person's overall visual function is expected (for example, if the affected eye is the person's better-seeing eye).

Empfehlung 24:

Be aware that anti-VEGF treatment for eyes with late AMD (wet active) and visual acuity better than 6/12 is clinically effective and may be cost effective depending on the regimen used.^{4,5}

Empfehlung 25:

Do not offer photodynamic therapy alone for late AMD (wet active). Recommendations from NICE technology appraisals

² At the time of publication (January 2018), bevacizumab did not have a UK marketing authorisation for, and is considered by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) to be an unlicensed medication in, this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the prescribing decision. Informed consent would need to be obtained and documented. See the General Medical Council's [Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines](#), and the MHRA's guidance on the supply of unlicensed medicinal products ("specials"), for further information. The guideline may inform any decision on the use of bevacizumab outside its UK marketing authorisation but does not amount to an approval of or a recommendation for such use.

³ Given the guideline committee's view that there is equivalent clinical effectiveness and safety of different anti-VEGF agents (aflibercept, bevacizumab and ranibizumab), comparable regimens will be more cost effective if the agent has lower net acquisition, administration and monitoring costs.

⁴ At the time of publication (January 2018), bevacizumab did not have a UK marketing authorisation for, and is considered by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) to be an unlicensed medication in, this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the prescribing decision. Informed consent would need to be obtained and documented. See the General Medical Council's [Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines](#), and the MHRA's guidance on the [supply of unlicensed medicinal products \("specials"\)](#), for further information. The guideline may inform any decision on the use of bevacizumab outside its UK marketing authorisation but does not amount to an approval of or a recommendation for such use.

⁵ Given the guideline committee's view that there is equivalent clinical effectiveness and safety of different anti-VEGF agents (aflibercept, bevacizumab and ranibizumab), comparable regimens will be more cost effective if the agent has lower net acquisition, administration and monitoring costs.

Empfehlung 26:

Ranibizumab, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of wet age-related macular degeneration if:

- all of the following circumstances apply in the eye to be treated:
 - the best-corrected visual acuity is between 6/12 and 6/96
 - there is no permanent structural damage to the central fovea
 - the lesion size is less than or equal to 12 disc areas in greatest linear dimension
 - there is evidence of recent presumed disease progression (blood vessel growth, as indicated by fluorescein angiography, or recent visual acuity changes)

and

- the manufacturer provides ranibizumab with the discount agreed in the patient access scheme (as revised in 2012). [This recommendation is from Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration (NICE technology appraisal guidance 155).]

Empfehlung 27:

Pegaptanib is not recommended for the treatment of wet age-related macular degeneration.

Empfehlung 28:

People who are currently receiving pegaptanib for any lesion type should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop. [This recommendation is from Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration (NICE technology appraisal guidance 155).]

Empfehlung 29.:

Aflibercept solution for injection is recommended as an option for treating wet age-related macular degeneration only if:

- it is used in accordance with the recommendations for ranibizumab NICE technology appraisal guidance 155 (re-issued in May 2012 [see recommendation 26]) and
- the manufacturer provides aflibercept solution for injection with the discount agreed in the patient access scheme. [This recommendation is from Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration (NICE technology appraisal guidance 294).]

Empfehlung 30:

People currently receiving aflibercept solution for injection whose disease does not meet the criteria in recommendation 29 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop. [This recommendation is from Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration (NICE technology appraisal guidance 294).]

Hintergrundinfos:

Siehe Anhang: Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5, Abbildung 6

Zu Fragestellung 2:

Empfehlungen Adjunctive therapies

Empfehlung 31:

Do not offer photodynamic therapy as an adjunct to anti-VEGF as first-line treatment for late AMD (wet active).

Empfehlung 32:

Only offer photodynamic therapy as an adjunct to anti-VEGF as second-line treatment for late AMD (wet active) in the context of a randomised controlled trial.

Empfehlung 33:

Do not offer intravitreal corticosteroids as an adjunct to anti-VEGF for late AMD (wet active).

Hintergrundinfos:

siehe Anhang: Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9

Anmerkung:

There are currently licensed treatments for wet AMD and a treatment (**bevacizumab**) which has been used to treat AMD despite not having a marketing authorisation for such use. It is clear that, without authorisation in the product's SPC, **the use of bevacizumab in AMD is off-label**. NICE has previously performed technology appraisals, which are incorporated in this guideline, on the licensed anti-VEGF agents. These recommend **aflibercept and ranibizumab** for late AMD (wet active), and commissioners in England and Wales are bound to fund them as a result. **For this guideline**, the committee has considered the published evidence on clinical effectiveness and cost effectiveness of **all treatments for late AMD (wet active), regardless of license status**.

American Academy of Ophthalmology, 2019 [1].

Age-Related Macular Degeneration

Leitlinienorganisation/Fragestellung

American Academy of Ophthalmology entwickelte eine "Preferred Practice Pattern Guideline"

Ziel der LL: to provide guidance for the pattern of practice, not for the case of a particular individual

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar, kein Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine Informationen zu formale Konsensusprozesse;

- 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:

- Literature searches to update the PPP were undertaken in March 2018 and June 2019 in PubMed and the Cochrane Library

LoE/GoR

- Application of methods from SIGN and GRADE to grade strength of the total body of evidence and all studies used to form a recommendation are graded for strength of evidence individually

- ◆ All studies used to form a recommendation for care are graded for strength of evidence individually, and that grade is listed with the study citation.

- ◆ To rate individual studies, a scale based on SIGN¹ is used. The definitions and levels of evidence to rate individual studies are as follows:

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

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

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

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

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

Empfehlungen

Neovaskuläre AMD (nAMD)

Anti-VEGF therapies have become first-line therapy for treating and stabilizing most cases of neovascular AMD and a Cochrane systematic review demonstrates the effectiveness of these agents to maintain visual acuity.¹⁶⁷ (*I+*, *Good quality*, *Strong recommendation*)

Hintergrundinformation:

With the introduction of the VEGF inhibitors pegaptanib sodium (Macugen®, Eyetech, Inc., Cedar Knolls, NJ) in 2004, off-label bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) in 2005, ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) in 2006, and aflibercept (Eylea™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY) in

2011, more effective treatments for neovascular AMD exist. The VEGF inhibitors have demonstrated improved visual and anatomic outcomes compared with other therapies.

Aflibercept is a pan-VEGF-A and placental growth factor (PGF) blocker approved by the US Food and Drug Administration (FDA) that has been documented to be of similar efficacy to ranibizumab in the head-to-head phase III VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW) trials.¹⁶⁸ In these pivotal studies, the currently approved 2-mg dose of aflibercept was administered by intravitreal injection every 4 weeks and every 8 weeks after three monthly loading doses. In the first year, both study arms were similar to 0.5- mg ranibizumab dosed every 4 weeks.

Bevacizumab is a full-length monoclonal antibody that binds all isoforms of VEGF. It is FDA approved for intravenous use in the treatment of metastatic colorectal, metastatic breast, and non-small cell lung cancer. Bevacizumab was investigated first as a systemic intravenous treatment for AMD and then as an intravitreal injection (1.25 mg) before the FDA approved ranibizumab.^{169,170} Because preliminary reports appeared favorable, ophthalmologists began to use intravitreal bevacizumab off-label to treat CNV. Comparative trials and uncontrolled case series reported improvements in VA and decreased retinal thickness by optical coherence tomography (OCT) following intravitreal bevacizumab treatment.¹⁷¹⁻¹⁷⁷ Informed consent information is available on the benefits and risks of intravitreal bevacizumab and its off-label status.¹⁷⁸

Intravitreal **ranibizumab** (0.5 mg) is FDA approved for the treatment of all subtypes of neovascular AMD, based on results from three double-masked, randomized controlled trials.^{179,180} (siehe Anhang Abbildung 10.) Ranibizumab is a recombinant, humanized immunoglobulin G1 kappa isotype therapeutic antibody fragment developed for intraocular use. Ranibizumab binds to and inhibits the biologic activity of all isoforms of human VEGF-A.

The Comparison of AMD Treatment Trials (CATT) was a multicenter clinical trial that compared the safety and effectiveness of bevacizumab with ranibizumab and an individualized dosing regimen (as needed, or PRN) with monthly injections. At 1 year, the CATT study found that ranibizumab and bevacizumab had comparable equivalence VA improvements for monthly dosing.¹⁷⁴ Ranibizumab PRN had similar VA improvements compared with a fixed schedule of monthly injections. Further follow-up at 2 years showed that the two drugs remained comparable in both efficacy and safety, but the PRN arms together did not perform as well in terms of maintaining the visual gains at the end of year 1 compared with the two monthly arms, especially in the bevacizumab PRN group.¹⁸³ The CATT 5-year follow-up study demonstrated vision gains during the first 2 years that were not maintained at 5 years. However, 50% of eyes had VA of 20/40 or better, confirming anti- VEGF therapy as a major long-term therapeutic advance for neovascular AMD.¹⁸⁴ Similar results were seen in the 2-year Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularization (IVAN) trial conducted in the United Kingdom.^{185,186} (See Glossary.)

Presently, there does not appear to be a significant difference in efficacy between ranibizumab and bevacizumab.¹⁸⁴ A meta-analysis by Nguyen in 2018 of over 8,000 eyes comparing all three drugs concluded that bevacizumab and ranibizumab had equivalent efficacy for bestcorrected visual acuity (BCVA), whereas ranibizumab had greater reduction in central macular thickness, and aflibercept and ranibizumab had comparable efficacy for BCVA and central macular thickness.¹⁸⁷ The review by Chen in 2015 also elicited similar results.¹⁸⁸ The systemic safety data in the CATT and IVAN studies are inconclusive and two Cochrane systematic reviews have also concluded that if a difference in safety between these anti-VEGF drugs exists, it is minimal.^{189,190} (I+, Good quality, Strong recommendation) A real world analysis of 13,859 patients found that all three agents improved visual acuity similarly over 1 year.¹⁹¹

Pegaptanib sodium is a selective VEGF antagonist that binds to the 165 isoform of VEGF-A. It was the first anti-VEGF agent available for treating neovascular AMD. Pegaptanib sodium injection is FDA approved for the treatment of all subtypes of neovascular AMD, with a recommended dosage of 0.3 mg injected every 6 weeks into the vitreous. These recommendations were based on results from two double-masked, randomized controlled trials.¹⁸¹ (See Table 3.) Unlike the other anti-VEGF agents that are currently available (ranibizumab, aflibercept, and bevacizumab), pegaptanib treatment does not improve VA on average in patients with new-onset neovascular AMD and is rarely used in current clinical practice.

Randomized clinical trials have been performed to study the adjunct use of intravitreal corticosteroids and/or anti-VEGF agents in various drug combinations or with verteporfin PDT, following the publication of results from uncontrolled case series.¹⁹²⁻¹⁹⁵ However, the data do not currently support the use of combination therapy with steroids, especially given the long-term side effects of glaucoma and cataract that are associated with corticosteroid use.

The DENALI and MONT BLANC studies (ranibizumab and verteporfin PDT compared with ranibizumab alone) did not show a significant benefit of adding PDT to anti-VEGF therapy in new-onset neovascular AMD.^{196,197} (See Glossary.) However, the EVEREST study demonstrated that fewer anti-VEGF injections were needed in combination therapy compared with anti-VEGF monotherapy in eyes with the PCV variant of neovascular AMD.¹⁹⁸ A 2017 meta-analysis and systematic review also concluded that treatment of PCV by PDT combined with ranibizumab is valuable in improving VA and maintaining long-term effectiveness but recommended further study.^{199,200} A randomized trial of 310 subjects has shown aflibercept to effectively treat PCV in 85% of patients; 15% required PDT for control.²⁰⁰ A 2018 metaanalysis of 16 studies by Gao et al compared 587 patients in the monotherapy group with various anti-VEGF agents against 673 patients in the combination group and found no statistically significant difference between groups in mean BCVA, the proportion of patients who gained 15 or more letters, or central retinal thickness at the end of the study.²⁰¹ However, combination therapy did require fewer anti-VEGF injections, as noted in other studies with reduced-fluence PDT demonstrating this reduction in number of injections at a statistically significant level as opposed to the standard fluence group.²⁰¹

Subfoveal Choroidal Neovascularization

In addition to intravitreal injections of VEGF inhibitors, verteporfin PDT and thermal laser photocoagulation surgery remain approved options for the treatment of subfoveal lesions. Current practice patterns support the use of anti-VEGF monotherapy for patients with newly diagnosed neovascular AMD and suggest that these other therapies are rarely needed. Photodynamic therapy with verteporfin has FDA approval for the treatment of AMD-related, predominantly classic, subfoveal CNV; treatment trial results are described in Table 3. The efficacy of thermal laser photocoagulation surgery for

CNV was studied in the MPS (early 1990s) in a randomized, controlled, multicenter trial.¹⁴⁸⁻¹⁵¹ The MPS directly treated eyes that had subfoveal lesions using thermal laser surgery,¹⁵⁰ but the outcomes were poor and do not compare with the positive VA benefits found with current anti-VEGF therapy. Thus, thermal laser photocoagulation surgery is no longer recommended for subfoveal CNV treatment.

Table 3 (at the end of this section) summarizes the findings from randomized controlled trials of verteporfin PDT and VEGF inhibitors for the treatment of subfoveal CNV. The entry criteria varied among these studies and may have contributed to the differences among treatment cohorts.

Juxtafoveal Choroidal Neovascularization

Although randomized, controlled clinical trials have not routinely included patients with juxtafoveal CNV, many clinicians extrapolated the data from current trials to consider intravitreal injections of anti-VEGF agent as the primary therapy for juxtafoveal lesions. In the MPS, treatment of well-demarcated juxtafoveal CNV lesions resulted in a small overall treatment benefit.¹⁵¹ The rates of “persistence” (CNV leakage within 6 weeks of laser photocoagulation surgery) and “recurrence” (CNV leakage more than 6 weeks after laser photocoagulation surgery) were high (80%) at 5 years. After 5 years of follow-up, 52% of eyes treated for juxtafoveal lesions progressed to visual loss of 30 or more letters (quadrupling of the visual angle) compared with 61% of untreated eyes.¹⁵¹

Extrafoveal Choroidal Neovascularization

There still remains a possible role for thermal laser surgery treatment in eyes with extrafoveal and peripapillary CNV lesions as defined by the MPS.^{148,202} Although photocoagulation of well-demarcated extrafoveal CNV lesions resulted in a substantial reduction in the risk of severe visual loss for the first 2 years, recurrence or persistence occurs in approximately 50% of cases, thus reducing this benefit over the subsequent 3 years of follow-up.¹⁴⁸ After 5 years of follow-up, 48% of eyes treated for extrafoveal lesions progressed to VA loss of 30 or more letters when compared with 62% of untreated eyes.¹⁴⁸ The historical data are important to recognize in current practice patterns, as none of the anti-VEGF or PDT trials included extrafoveal lesions. Practitioners have extrapolated and applied data from the dramatic improvements seen in the treatment of subfoveal lesions to extrafoveal lesions. The current trend is to use anti-VEGF agents in preference to laser photocoagulation surgery. Laser surgery for extrafoveal lesions remains a less commonly used, yet reasonable, therapy. Current therapies that have insufficient data to demonstrate clinical efficacy include radiation therapy, acupuncture, electrical stimulation, macular translocation surgery, and adjunctive use of intravitreal corticosteroids with verteporfin PDT. Therefore, at this time, these therapies are not recommended.

Indications for Treatment for Choroidal Neovascularization

Assessment and treatment plans for non-neovascular and neovascular AMD are listed in Table 4. The criteria for treatment of AMD and the techniques of therapy are described in the aflibercept, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, MPS, and AREDS literature. Aflibercept, ranibizumab, and pegaptanib-injection product labeling and other literature discuss techniques of intravitreal injection.^{181,207,239-241} Recently, conbercept has shown promising results in the management of wet AMD,²⁴² although it has yet to receive FDA approval for its use. Similarly, abicipar has completed phase II clinical trials and has shown an extended duration of effect with a good safety profile; however, it has not received FDA approval.^{243,244} Recently reported results from the HAWK and HARRIER phase III clinical trials showed that **brolocizumab** achieved its primary endpoint of noninferiority of BCVA change compared with aflibercept at week 48. Patients treated with brolocizumab achieved superior reductions in central subfield thickness compared with aflibercept. Fewer patients treated with brolocizumab had sub-retinal fluid, inter-retinal fluid, and sub-RPE fluid. Brolocizumab received FDA approval in October 2019.²⁴⁵

As is the case with most clinical trials, these treatment trials do not provide clear guidance for the management of all patients encountered in clinical practice. To date, the major prospective randomized anti-VEGF treatment trials (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CNV in AMD [ANCHOR], Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD [MARINA], VIEW, CATT, IVAN, HARBOR) used either a fixed continuous treatment regimen (approximately every 4 or 8 weeks) or an individualized discontinuous treatment regimen (PRN).^{168,174,179,180,183,185,186,246}

The PRN regimens using ranibizumab appear to have efficacy and safety comparable to fixed monthly regimens over 1 year of treatment, but they do not maintain the initial visual gains with longer follow-up.^{183,255} Caution should be used when dosing PRN bevacizumab, as it may be slightly less effective than other monthly anti-VEGF regimens and other PRN anti-VEGF regimens.¹⁸³ Vision gains during the first 2 years of the CATT clinical trials were not maintained at the 5-year follow-up visit, but 50% of the patients maintained a VA of 20/40.¹⁸⁴

A continuous, variable dosing regimen that attempts to individualize therapy, commonly referred to as “treat and extend,” is frequently used in clinical practice as an alternative to the two treatment approaches above.²⁴⁸⁻²⁵¹ Prospective studies such as Lucentis Compared to Avastin Study (LUCAS) have shown similar efficacy between monthly and treat-and-extend for bevacizumab and ranibizumab.²⁵⁶

Subretinal hemorrhages are relatively common in neovascular AMD. Small subretinal hemorrhages are a sign of active CNV or PCV and may be managed with anti-VEGF therapy. For the management of larger submacular hemorrhages, the SST study was inconclusive. Pneumatic displacement procedures, the use of tPA, and/or pars plana vitrectomy have been proposed. The data on management of these larger hemorrhages are inadequate to make a recommendation at this time.²⁵⁷

The risks, benefits, and complications of the treatment and the alternatives to it should be discussed with the patient and informed consent should be obtained.^{146,258}

TABLE 4 TREATMENT RECOMMENDATIONS AND FOLLOW-UP FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Recommended Treatment	Diagnoses Eligible for Treatment	Follow-up Recommendations
Neovascular AMD		
Aflibercept intravitreal injection 2.0 mg as described in published reports ¹⁶⁸	Macular CNV	<ul style="list-style-type: none"> Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or increased number of floaters Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on the clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist. A maintenance treatment regimen of every 8 weeks has been shown to have results comparable to every 4 weeks in the first year of therapy. Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)
Bevacizumab intravitreal injection 1.25 mg as described in published reports ^{172-177,183,185,240,248} The ophthalmologist should provide appropriate informed consent with respect to the off-label status. ¹⁷⁶	Macular CNV	<ul style="list-style-type: none"> Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or an increased number of floaters. Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on the clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)
Brolucizumab intravitreal injection 6.0 mg as described in FDA labeling ²⁴⁵	Macular CNV	<ul style="list-style-type: none"> Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or an increased number of floaters Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)
Ranibizumab intravitreal injection 0.5 mg as recommended in literature ^{174,179,180,183,185,207,246,249-251}	Macular CNV	<ul style="list-style-type: none"> Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or an increased number of floaters.²⁰⁷ Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on the clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)
Less Commonly Used Treatments for Neovascular AMD		
PDT with verteporfin as recommended in the TAP and VIP reports ^{82,252-254*}	<ul style="list-style-type: none"> Macular CNV, new or recurrent, where the classic component is >50% of the lesion and the entire lesion is $\leq 5400 \mu\text{m}$ in greatest linear diameter Occult CNV may be considered for PDT with vision <20/50 or if the CNV is <4 MPS disc areas in size when the vision is >20/50 Juxtafoveal CNV is an off-label indication for PDT but may be considered in select cases 	<ul style="list-style-type: none"> Return examination approximately every 3 months until stable, with retreatments as indicated Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)
Thermal laser photocoagulation surgery as recommended in the MPS reports is rarely used ^{181,151,247}	<ul style="list-style-type: none"> May be considered for extrafoveal classic CNV, new or recurrent May be considered for juxtapapillary CNV 	<ul style="list-style-type: none"> Return examination with fluorescein angiography approximately 2-4 weeks after treatment, and then at 4-6 weeks and thereafter depending on the clinical and angiographic findings Retreatments as indicated Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)

AMD = Age-Related Macular Degeneration; AREDS = Age-Related Eye Disease Study; CNV = choroidal neovascularization; MPS = Macular Photocoagulation Study; OCT = optical coherence tomography; OCTA = optical coherence tomography angiography; PDT = photodynamic therapy; TAP = Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy; VIP = Verteporfin in Photodynamic Therapy

* Contraindicated in patients with porphyria or known allergy.

Complications of Treatment

Possible complications of the four main modalities of treatment for AMD are listed below. Retinal pigment epithelium tears (retinal pigment epithelium tears) may occur with or without these treatment modalities, yet this is not a contraindication to continued anti-VEGF therapy.

Intravitreal Pharmacotherapy

All anti-VEGF treatments may carry theoretical risks for systemic arterial thromboembolic events and increased intraocular pressure, although the results of clinical trials studying these risks remain inconclusive.²⁵⁹⁻²⁶² A recent review of the literature concluded that anti-VEGF therapy is safe and effective for neovascular AMD.²⁶³ The risks of intravitreal anti-VEGF agents in pregnant or lactating women have not been studied.^{264,265} Intravitreal pharmacotherapy can result in endophthalmitis, noninfectious inflammation, retinal tear, or detachment.

Aflibercept injection

- Endophthalmitis (cumulative $\leq 1.0\%$ over 1 year in VIEW studies)¹⁶⁸

At 1 year, there were no statistically significant differences in rates of serious systemic adverse events such as death, arteriothrombotic events, or venous thrombotic events between ranibizumab and aflibercept.^{168,266}

Bevacizumab injection

- Reported safety data are limited by relatively short and variable follow-up periods and by differences in reporting criteria.^{267,268}

- Reported ocular adverse events include bacterial endophthalmitis per injection (0.16%), tractional retinal detachments (0.16%), uveitis (0.09%), rhegmatogenous retinal detachment (0.02%), and vitreous hemorrhage (0.16%).^{240,269}

The CATT study had limited statistical power to identify any differences in treatment-related adverse events between bevacizumab and ranibizumab. At 1 year, there were no statistically significant differences in rates of death, arteriothrombotic events, or venous thrombotic events for the two drugs. There was a higher rate of serious systemic events (e.g., arteriothrombotic events, venous thrombosis, or gastrointestinal disorders such as hemorrhage) among patients treated with bevacizumab compared with ranibizumab (24% vs. 19%; P=0.04), and this statistically significant difference was persistent at 2 years of follow-up.^{174,183} The IVAN trial showed greater serum VEGF suppression with bevacizumab but did not show any statistically significant difference in serious systemic adverse events.¹⁸⁵

Ranibizumab injection

- Endophthalmitis (cumulative $\leq 1.0\%$ over 2 years in MARINA study; $< 1.0\%$ over 1 year in ANCHOR study)
- Retinal detachment or traumatic injury to the lens ($< 0.1\%$ of treated cases during the first year of treatment)^{179,180}

Pegaptanib sodium injection²⁷⁰

- Endophthalmitis (1.3% of treated cases during the first year of treatment)
- Traumatic injury to the lens (0.6% of treated cases during the first year of treatment)
- Retinal detachment (0.7% of treated cases during the first year of treatment)
- Anaphylaxis/anaphylactoid reactions including angioedema (rare; these were reported following FDA approval)

Verteporfin Photodynamic Therapy

A severe decrease in central vision occurred within 1 week following treatment in 1% to 4% of patients, and may be permanent.^{182,252,253}

- Infusion site extravasation
- Idiosyncratic back pain during infusion of the drug (1%–2% of patients)^{182,252,25}
- Photosensitivity reaction ($< 3\%$ of patients).^{182,252,253} The stated, current recommendations are to avoid direct sunlight for the first 5 days after a treatment.

Verteporfin is contraindicated in patients with porphyria or a known allergy or sensitivity to the drug. Careful consideration should be given to patients with liver dysfunction and to patients who are pregnant, breastfeeding, or of pediatric age, because these patients were not studied in published reports

Thermal Laser Photocoagulation Surgery

- Severe vision loss following treatment, which may be permanent
- Rupture of Bruch's membrane with subretinal or vitreous hemorrhage
- Effects on the fovea in subfoveal or juxtafoveal CNV

Thermal laser is no longer recommended for subfoveal CNV. Introduction or enlargement of a pre-existing scotoma, with or without VA loss, is not a complication of thermal laser photocoagulation surgery; rather, it is an anticipated side effect of the treatment. Similarly, recurrence or persistence of CNV, or the development of new CNV and further visual deterioration after adequate thermal laser surgery, is usually a result of the disease process and is not a complication. These realities must be emphasized to the patient and family before treatment.

Ausgewählte Referenzen:

167. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD005139.
168. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-2548.
179. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-1431.
180. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-1444.
189. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD011346.
245. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2019.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2020) am 29.09.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Macular Degeneration] this term only
2	MeSH descriptor: [Wet Macular Degeneration] explode all trees
3	(macular AND (degeneration* OR dystroph*)):ti,ab,kw
4	((age OR wet OR exudative OR neovascular) AND maculopath*):ti,ab,kw
5	((AMD OR wAMD OR nAMD OR ARMD OR wARMD OR nARMD) AND macular):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Sep 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.09.2020

#	Suchfrage
1	Macular Degeneration[mh:noexp]
2	Wet Macular Degeneration[mh]
3	(macular[tiab]) AND ((degeneration*[tiab]) OR dystroph*[tiab])
4	(((((age[tiab]) OR wet[tiab]) OR exudative[tiab]) OR neovascular[tiab])) AND maculopath*[tiab]
5	((AMD[tiab] OR wAMD[tiab] OR nAMD[tiab] OR ARMD[tiab] OR wARMD[tiab] OR nARMD[tiab]) AND macular[tiab])
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) 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

#	Suchfrage
	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]))))))))
8	(#7) AND ("2015/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.09.2020

#	Suchfrage
1	Macular Degeneration[mh:noexp]
2	Wet Macular Degeneration[mh]
3	(macular[tiab]) AND ((degeneration*[tiab] OR dystroph*[tiab])
4	(((((age[tiab] OR wet[tiab] OR exudative[tiab] OR neovascular[tiab])) AND maculopath*[tiab]
5	((AMD[tiab] OR wAMD[tiab] OR nAMD[tiab] OR ARMD[tiab] OR wARMD[tiab] OR nARMD[tiab]) AND macular[tiab])
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **American Academy of Ophthalmology (AAO).** Age-related macular degeneration [online]. San Francisco (USA): AAO; 2019. [Zugriff: 01.10.2020]. (Preferred Practice Pattern). URL: <https://www.aao.org/Assets/81ff9cc2-291c-4117-946e-dbb2aa56e884/637140915362300000/age-related-macular-degeneration-ppp-2019-pdf>.
2. **Gao Y, Yu T, Zhang Y, Dang G.** Anti-VEGF monotherapy versus photodynamic therapy and anti-VEGF combination treatment for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59(10):4307-4317.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 3. September 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 01.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4449/2020-09-03_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-514.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen; Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V; vom 22. Januar 2001 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2001. [Zugriff: 01.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische_Therapie_.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration: Abschlussbericht Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung) vom 13. Januar 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 01.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1132/2009-09-17-RL-Kh-Protonen-Makula_Abschluss.pdf.
6. **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 06. Juni 2013 - Aflibercept [online]. Berlin (GER): GBA; 2013. [Zugriff: 01.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-50/2013-06-06_Geltende-Fassung_Aflibercept_D-052.pdf.
7. **Li S, Hu A, Wang W, Ding X, Lu L.** Combinatorial treatment with topical NSAIDs and anti-VEGF for age-related macular degeneration, a meta-analysis. PLoS One 2017;12(10):e0184998.
8. **Low A, Faridi A, Bhavsar KV, Cockerham GC, Freeman M, Fu R, et al.** Comparative effectiveness and harms of intravitreal antivascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol 2019;103(4):442-451.
9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Age-related macular degeneration: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff:

- 30.09.2020]. (NICE guideline; Band 82). URL:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/evidence/full-guideline-pdf-170036251098>.
10. **Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M.** Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):130.
 11. **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.
 12. **Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, et al.** Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(2):Cd011346. URL:
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011346.pub2>.
 13. **Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS.** Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(3):Cd005139. URL:
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005139.pub4>.
 14. **Su Y, Wu J, Gu Y.** Photodynamic therapy in combination with ranibizumab versus ranibizumab monotherapy for wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2018;22:263-273.
 15. **Ye L, Jiaqi Z, Jianchao W, Zhaohui F, Liang Y, Xiaohui Z.** Comparative efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor regimens for neovascular age-related macular degeneration: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2020;11:2040622320953349.

Anhang

National Institute for Health and Care Excellence, 2018 [9].

Antiangiogenic therapies

Table 37: Photodynamic therapy vs control

Study	Population	Intervention	Comparator	Outcome
TAP 1999	People with subfoveal CNV lesions caused by AMD (n=609 people)	Photodynamic therapy following verteporfin injection	Photodynamic therapy following intravenous 5% dextrose	Visual acuity at 12 and 24 months
VIM 2005	People with minimally classic CNV due to AMD (n=117 people)	Photodynamic therapy following verteporfin injection	Photodynamic therapy following intravenous 5% dextrose	Visual acuity at 12 and 24 months
VIO 2007	People with occult but no classic CNV due to AMD (n=364 people)	Photodynamic therapy (verteporfin)	Placebo (5% dextrose in water for injection)	Loss of fewer than 15 letters
VIP 2001	People with subfoveal CNV cause by AMD (n=339 people)	Photodynamic therapy following verteporfin injection	Photodynamic therapy following intravenous 5% dextrose	Visual acuity

Table 38: Anti-vascular endothelial growth factor for late AMD (wet active)

Study	Population	Intervention	Comparator	Outcome
Bevacizumab vs control				
ABC 2010	People with CNV lesion in study eye due to AMD (n=131 people)	Bevacizumab	Standard treatment (including pegaptanib, verteporfin PDT, sham injection)	Proportion of people gaining 15 letter or more at 1 year
Sacu 2009	People with late AMD (wet active) (n=28 people)	Bevacizumab	Verteporfin PDT plus intravitreal triamcinolone	Change in mean visual acuity
Ranibizumab vs control				
ANCHOR 2006	People with CNV due to AMD (n=423 people)	Ranibizumab	Sham injection	Proportion of people losing fewer than 15 letter at 12 months
MARINA 2006	People with active primary or recurrent subfoveal lesions with CNV secondary to AMD (n=716 people)	Ranibizumab	Sham injection	Proportion of people losing fewer than 15 letter at 12 months
PIER 2008	People with primary or recurrent subfoveal CNV secondary to AMD (n=184 people)	Ranibizumab	Sham injection	Changes in VA at 1 year
LAPTOP 2013	People with treatment naïve PCV (n=93 people)	Ranibizumab	Photodynamic therapy (verteporfin)	Proportion of people losing of more than 0.2logMAR at 24 weeks
Bevacizumab vs ranibizumab				
Biswas 2011	People with presence of subfoveal or juxtafoveal CNV (n=120 people)	Bevacizumab	Ranibizumab	Changes in BCVA

CATT 2011	People with untreated active CNV due to AMD (n=1,208 people)	Bevacizumab	Ranibizumab	Change in visual acuity
GEFAL 2013	People with active foveal neovascular AMD (n=501 people)	Bevacizumab	Ranibizumab	Change in BCVA at 1 year
IVAN 2013	People with untreated neovascular AMD (n=628 people)	Bevacizumab	Ranibizumab	Change in BCVA at 2 years
LUCAS 2015	People with untreated active neovascular AMD in study eye (n=441 people)	Bevacizumab	Ranibizumab	Change in BCVA at 2 years
MANTA 2013	People with active primary or recurrent subfoveal lesion with CNV (n=321 people)	Bevacizumab	Ranibizumab	Change in BCVA at 1 year
Schauwvlieghe 2016	People with primary or recurrent sub- or juxtafoveal CNV due to AMD (n=327 people)	Bevacizumab	Ranibizumab	Change in BCVA at 1 year
Subramanian 2010	People with presence of symptomatic CNV (n=28 people)	Bevacizumab	Ranibizumab	Visual acuity
Aflibercept vs Ranibizumab				
VIEW 1	People diagnosed with neovascular AMD in the study eye (n=1,217 people)	Aflibercept	Ranibizumab	Proportion of people maintaining vision at week 52
VIEW 2	People diagnosed with neovascular AMD in the study eye (n=1,240 people)	Aflibercept	Ranibizumab	Proportion of people maintaining vision at week 52
Yuzawa 2015	People diagnosed with neovascular AMD in the study eye (VIEW 1 and VIEW2) (n=2,419 people)	Aflibercept	Ranibizumab	NEI-VFQ score

Abbildung 1: Brief summary of included studies antiangiogenic therapies

Adjunctive therapies

Study [country]	Study population	Intervention	Comparator	Outcomes
PDT combined with anti-VEGF				
Bashshur Z F et al 2011 [Lebanon]	Patients with neovascular AMD (n=30 people, 40 eyes)	Verteporfin photodynamic therapy combined with as-needed ranibizumab treatment	Ranibizumab monotherapy	Proportion of patients who lost <15 letters in best-corrected visual acuity; Mean change in BCVA
Datseris I et al 2015 [Greece]	Patients with predominantly classic and occult choroidal neovascularisation in one or both eyes (n=100 people)	Photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab	Bevacizumab monotherapy	Mean number of re-injection; Corrected distance visual acuity
Gomi F et al 2015 [Japan]	Patients with treatment-naïve polypoidal choroidal vasculopathy (n=72 people, 72 eyes)	Photodynamic Therapy in combination with ranibizumab	Ranibizumab monotherapy	Change in best corrected visual acuity
Hatz K et al 2015	Patients with subfoveal choroidal neovascularisation secondary to AMD (n=40 people)	Verteporfin photodynamic therapy plus ranibizumab	Ranibizumab monotherapy	Number of ranibizumab retreatment; Best-corrected visual acuity
Kaiser P K, et al 2012	Patients had subfoveal choroidal neovascularisation secondary to neovascular age-related degeneration (n=321 people)	Verteporfin plus ranibizumab	Ranibizumab monotherapy	Best-corrected visual acuity
Koh A et al 2012 [Hong Kong, Singapore, South Korean, Taiwan, Thailand]	Treatment naïve patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy (n=61 people)	Verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab	Ranibizumab monotherapy	The proportion of patients in achieving complete regression of polyps; Mean best-corrected visual acuity
Krebs I et al 2013 [Austria]	Patients with subfoveal choroidal neovascularisation secondary to neovascular age-related degeneration; patients with predominantly classic lesions;	Combination of photodynamic therapy with ranibizumab	Ranibizumab monotherapy	The number of Ranibizumab injections; Mean changes in best-corrected visual acuity

Study [country]	Study population	Intervention	Comparator	Outcomes
	Evidence that CNV extends under the geometric centre of the foveal avascular zone (n=48 people)			
Larsen M, et al 2012 [12 European countries]	Patients with a diagnosis of AMD related active subfoveal choroidal neovascularisation (n=256 people)	Verteporfin plus ranibizumab	Ranibizumab monotherapy	Mean change in best-corrected visual acuity
Lazic R. et al 2007	Patients with minimally classic or occult choroidal neovascularisation due to AMD in one or both eyes (n=156 people)	Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined	Bevacizumab monotherapy	Best-corrected visual acuity; Central foveal thickness
Lim J Y et al 2012. [Korean]	Patients with neovascular AMD or polypoidal choroidal vasculopathy (n=47 people)	Photodynamic therapy combination with intravitreal bevacizumab	Bevacizumab monotherapy	Best corrected visual acuity; Central foveal thickness
Semeraro F, et al 2015	Naïve eyes affected by neovascular AMD (n=75 people)	Photodynamic Therapy combined ranibizumab	Ranibizumab monotherapy	Best corrected visual acuity
Vallance J H et al 2010.	FFA demonstrating choroidal neovascularisation secondary to AMD (n=18 people)	Combination photodynamic treatment and intravitreal ranibizumab	Ranibizumab monotherapy	Best corrected visual acuity
Weingessel 2016 [Austria]	People with new onset CNV due to CNV (n=34 people)	Combination photodynamic treatment and intravitreal ranibizumab	Ranibizumab monotherapy	Best corrected visual acuity
Williams P D et al. 2012	Patients with untreated subfoveal neovascular AMD (n=60 people)	Combined and photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab	Ranibizumab monotherapy	Visual acuity
Anti-VEGF combined with steroids				
Ahmadieh H. et al 2011 [Iran]	Patients with subfoveal choroidal neovascularisation (n=120 people)	Combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone	Bevacizumab monotherapy	Change in best-corrected visual acuity
Kuppermann Baruch D et al 2015	Patients with choroidal neovascularisation secondary to AMD (n=310 people)	Dexamethasone intravitreal implant as adjunctive therapy to ranibizumab	Ranibizumab monotherapy	The ranibizumab injection free interval; Best-corrected visual acuity
Ranchod T M, et al 2013.	Patients with neovascular AMD (n=40 people)	Ranibizumab plus dexamethasone combination	Ranibizumab monotherapy	Best corrected visual acuity
PDT combined with anti-VEGF and steroids				
Piri Niloofar, et al 2014 [Iran]	Patients with subfoveal choroidal neovascularisation of all types (predominantly classic, minimally classic, occult and retinal angiomatous proliferation) secondary to AMD and no history of treatment (n=84 people)	Photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab with triamcinolone	Photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab without triamcinolone	Change in best corrected visual acuity

Abbildung 2: Brief summary of included studies adjunctive therapies

Antiangiogenic therapies

GRADE tables and meta-analysis results

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect	No of Participants	Quality of the evidence
	Corresponding risk	Assumed risk	(95% CI)	(studies)	(GRADE)
	Intervention (photodynamic therapy with verteporfin)	Control (photodynamic therapy with 5% dextrose in water)			
Loss of 3 or more lines (15 or more letter) visual acuity ETDRS at 24 months	487 per 1000 (445 to 536)	609 per 1000	RR 0.8, 0.73 to 0.89	1381 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ¹
Loss of 6 or more lines (30 or more letter) visual acuity ETDRS at 24 months	220 per 1000 (176 to 276)	333 per 1000	RR 0.66, 0.55 to 0.78	1381 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
Gain of 3 or more lines (15 or more letter) visual acuity ETDRS at 24 months	80 per 1000 (43 to 151)		RR 2.59, 1.33 to 5.06	941 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
Adverse effects: acute severe visual acuity decrease (follow-up: 7 days)	11 per 1000 (3 to 48)	3 per 1000	RR 3.75 0.87 to 16.12	1075 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ¹
Adverse effects: visual disturbance	270 per 1000	170 per 1000	RR 1.56 1.21 to 2.01	1075 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ¹
Adverse effects: injection site	120 per 1000	60 per 1000	RR 1.36 0.50 to 3.71	1075 (3 studies)	⊕⊖⊖⊖ Very low ²
Adverse effects: infusion-related back pain	20 per 1000 (6 to 70)	2 per 1000	RR 9.93 (2.82 to 35.02)	1439 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ High ³
Adverse effects: allergic reactions	17 per 1000	19 per 1000	RR 0.94 (0.35 to 2.51)	948 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ Low ⁴
Adverse effects: photosensitivity reactions	24 per 1000	3 per 1000	RR 2.73 (0.08 to 97.96)	948 (2 studies)	⊕⊖⊖⊖ Very low ²

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

1. Downgrade one level of imprecision: 95%CI of the estimated effect across 1 line of defined minimal important difference.
2. Downgrade one level of heterogeneity ($I^2 > 50\%$), and downgrade two levels of imprecision (wide confidence interval)
3. Not downgraded for imprecision: confidence interval wide however do not include 1 (no effect)
4. Downgrade two levels of serious imprecision.

Abbildung 3: Photodynamic therapy versus placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect	No of Participants	Quality of the evidence	Comments
	Corresponding risk	Assumed risk	(95% CI)	(studies)	(GRADE)	
	Ranibizumab	Control				
Gain of 15 letters or more visual acuity at one year	230 per 1000 (93 to 566)	59 per 1000	RR 3.25 (1.44 to 7.33)	1415 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ¹	
Loss of fewer than 15 letters visual acuity at one year	934 per 1000 (861 to 1000)	610 per 1000	RR 1.51 (1.41 to 1.63)	1415 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Mean change in visual acuity at one year (number of letters)	The mean change in visual acuity in the ranibizumab groups was on average 17.80 more letters gained (95%CI 15.95 to 19.65 letters)	The mean change across control groups ranged from a loss 10 to 16 letter	MD 17.81 (15.94 to 19.67)	1322 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Mean change in vision-related quality of life	The mean change in vision related quality of life in the ranibizumab groups ranged from 5 to 7 points	The mean change across control groups in vision-related quality of life scores ranged from -3 to 2 points	MD 6.69 (3.38 to 9.99)	1134 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	Using the NEI-VFQ questionnaire with a 10-point difference considered as being clinically meaningful.
Serious systemic adverse events at one year	Range of 0 to 55 per 1000	Range of 5 to 83 per 1000 for various systematic adverse events	Range of RR 0.17 (0.01 to 4.24) to 2.08 (0.23 to 18.45)	603 (2 studies)		
Myocardial infarction	10 per 1000	< 10 per 1000	RR 2.08 (0.23, 18.45)	603 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ Low ²	
Stroke or cerebral infarction	< 10 per 1000	< 10 per 1000	RR 1.04 (0.09, 11.38)	603 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ Low ²	
Treatment-emergent hypertension	60 per 1000	80 per 1000	RR 0.67 (0.36, 1.24)	603 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ³	
Non-ocular hemorrhage	60 per 1000	30 per 1000	RR 1.90 (0.78, 4.62)	603 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ Low ²	
Serious ocular adverse events at one year	Range of 3 to 118 per 1000	Range of 0 to 68 per 1000 for various systematic adverse events	Range of RR 0.52 (0.03 to 8.25) to 2.71 (1.36 to 5.42)	603 (2 studies)		
Ocular inflammation	120 per 1000	40 per 1000	RR 2.71 (1.36 to 5.42)	603 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Elevated intraocular pressure (30 mmHg or more increase)	80 per 1000	30 per 1000	RR 2.22 (0.99, 4.98)	603 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ³	
Cataract	100 per 1000	70 per 1000	RR 1.48 (0.83, 2.66)		⊕⊕⊕⊖ Moderate ³	

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

1. Downgrade one level for inconsistency due to heterogeneity (I²>=50%).
2. Downgrade two levels for serious imprecision.
3. Downgrade one level for imprecision.

Abbildung 4: Ranibizumab vs control (sham injection or PDT)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect	No of Participants	Quality of the evidence	Comments
	Corresponding risk	Assumed risk	(95% CI)	(studies)	(GRADE)	
	Aflibercept	Ranibizumab				
Mean change in BCVA in ETDRS letters at 1 year	Mean change in visual acuity in aflibercept groups was on average 0.15 fewer letters gained (95% CI 1.47 fewer letters to 1.17 more letters)	Mean change in visual acuity across ranibizumab groups ranged from gains of 8.57 letters to 8.71 letters	MD -0.15 (-1.47 to 1.17)	2412 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Gain of 15 of BCVA at one year	314 per 1000 (275 to 360)	324 per 1000	RR 0.97 (0.85 to 1.11)	2412 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Quality of life measures at 1 year (national eye institute-visual function questionnaire)	Mean improvement in composite NEI-VQF score in intervention groups was on average 0.39 points lower (95% CI 1.71 points lower to 0.93 points higher)	Mean improvement in composite NEI-VQF score ranged across control groups from 4.9 to 6.3 points	MD -0.39 (-1.71 to 0.93)	2412 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events (serious systemic events at 1 year)	138 per 1000 (110 to 174)	139 per 1000	RR 0.99 (0.79 to 1.25)	2419 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ¹	
Adverse events (serious ocular events at 1 year)	20 per 1000 (12 to 34)	32 per 1000	RR 0.62 (0.36 to 1.07)	2419 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ¹	

*The basis for the assumed risk is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95%CI)
¹ Adverse vent outcome downgrade to moderate quality as the numbers of events were small (wide confidence intervals), and 95%CI of estimated effect under the possibility of significant and non-significant values

Abbildung 5: Aflibercept vs. Ranibizumab

The data presented in the GRADE table below were identified by update searches undertaken after the search date of the Cochrane systematic reviews used above

Aflibercept vs ranibizumab: NEI-VFQ 25

Number of studies	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Sample size	Effect (95%CI)	Quality
Proportion of people gaining more than 5 ETDRS letters and having clinical improvement (more than 6-points) in the NEI-VFQ25 at 52-weeks follow-up							
2 (VIEW 1, VIEW2)	Not serious	Serious ¹	Not serious	Not serious	1193	RR 0.97 (0.86, 1.10)	MODERATE
NEI-VFQ-25 subscale score changes from baseline to week 52 (higher scores indicate better QoL)							
General vision	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	1193	MD 0.06 (-2.00, 2.13)	HIGH
Near activities	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	1193	MD -0.62 (-3.09, 1.86)	HIGH
Distance activities	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ²	1193	MD 0.08 (-2.43, 2.58)	MODERATE
Mental health	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ²	1193	MD 0.14 (-2.41, 2.70)	MODERATE
Role difficulties	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ²	1193	MD 1.09 (-2.04, 4.23)	MODERATE
Dependency	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ²	1193	MD -1.29 (-4.00, 1.43)	MODERATE
Social functioning	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ²	1193	MD 0.18 (-2.35, 2.70)	MODERATE
Driving	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ²	1193	MD 1.51 (-1.15, 4.17)	MODERATE
Colour vision	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	1193	MD -2.04 (-4.33, 0.26)	HIGH
Ocular pain	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	1193	MD -0.94 (-3.21, 1.32)	HIGH
Peripheral vision	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	1193	MD 0.86 (-3.73, 2.00)	HIGH
General health	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	1193	MD -0.23 (-2.56, 2.10)	HIGH

1. Downgraded one level for inconsistency due to heterogeneity (I²>50%)
2. Downgraded one level for imprecision due to 95%CI of estimated effect crossing 1 line of a defined minimal important difference (2.3 point)

Abbildung 6: Aflibercept vs. Ranibizumab: NEI-VFQ 25

Adjunctive therapies

GRADE tables and meta-analysis results

Number of RCTs	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Sample size	Effect (95%CI)	Quality
Anti-VEGF + PDR vs anti-VEGF								
BCVA (ETDRS letters ≤3 months) - positive values favour combination								
1 (Lazic)*	RCT	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	106	MD -7.25 (-19.82, 5.31)	LOW
BCVA (ETDRS letters >3 months) - positive values favour combination								
11 (Datseris; Bashshur; Hatz; Kaiser; Krebs; Larsen; Semeraro*; Weingessel; Williams: Gomi; Koh)	RCT	Not serious ³	Not serious	Not serious	Not serious	1025	MD -0.54 (-1.29, 0.21)	HIGH
BCVA (proportion gain ≥15 letters, >3 months) - values greater than 1 favour combination								
9 (Datseris; Bashshur; Hatz; Kaiser; Larsen; Vallance; Williams: Gomi; Koh)	RCT	Not serious ³	Not serious	Not serious	Serious ²	923	RR 0.76 (0.63, 0.92)	MODERATE
Reinjections (>3 months) - positive values favour monotherapy								
5 (Datseris; Bashshur; Larsen; Gomi; Koh)	RCT	Serious ⁴	Serious ⁵	Not serious	Not serious	488	MD -1.43 (-2.42, -0.45)	LOW
Total number of injections (>3 months) - positive values favour monotherapy								
6 (Lim; Krebs; Larsen; Semeraro; Weingessel; Williams)	RCT	Serious ⁴	Serious ⁵	Not serious	Not serious	474	MD -0.94 (-1.76, -0.12)	LOW
Proportion needing retreatment (>3 months) - values greater than 1 favour combination								
1 (Hatz)	RCT	Serious ⁵	N/A	Not serious	Serious ²	40	RR 0.69 (0.42, 1.13)	LOW
Proportion having ocular adverse events - values greater than 1 favour combination								
5 (Lazic; Bashshur; Hatz; Kaiser; Larsen)	RCT	Not serious ³	Not serious	Not serious	Not serious	762	RR 1.03 (0.88, 1.21)	HIGH
Proportion having non-ocular adverse events - values greater than 1 favour combination								
1 (Larsen)	RCT	Not serious	N/A	Not serious	Serious ²	255	RR 1.03 (0.82, 1.29)	MODERATE
<ol style="list-style-type: none"> 1. Downgraded one level for study design (open label, single blinded) 2. Downgraded one level for confidence interval crossing 1 line of a defined minimal important difference. 3. Some individual studies at high-risk of bias, but overall risk of bias rated low due to consistency of effect size estimates between high and low quality studies. 4. Downgraded one level for includes open label studies; lack of appropriate assessor masking. 5. Downgraded one level for heterogeneity ($i^2 > 50\%$). 6. Downgraded one level for selection bias (differences in baseline characteristics between treatment groups) 								
*visual acuity outcome reported in the study used logMAR, and was converted to number of letters (logMAR=no. of letters x -0.02).								

Abbildung 7: Anti-VEGF +PDT vs anti-VEGF

Number of RCTs	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Sample size	Effect (95%CI)	Quality
Anti-VEGF vs anti-VEGF steroids								
BCVA (ETDRS letters >3 months) - positive values favour combination								
3 (Ahmadieh; Kuppermann; Ranchod)	RCT	Not serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	267	MD 0.82 (-1.91, 3.55)	MODERATE
BCVA (proportion gain ≥15 letter, >3 months) - values greater than 1 favour combination								
2 (Kuppermann; Ranchod)	RCT	Serious ³	Not serious	Serious ²	Very serious ⁴	152	RR 1.20 (0.53, 2.70)	VERY LOW
Total number of injections (>3 months) - positive values favour combination								
1 (Ranchod)	RCT	Serious ³	N/A	Serious ²	Serious ⁵	37	MD -0.50 (-1.30, 0.30)	VERY LOW
Proportion needing retreatment (>3 months) - values greater than 1 favour combination								
1 (Ahmadieh)	RCT	Serious ³	N/A	Serious ²	Serious ⁶	115	RR 0.65 (0.42, 1.00)	VERY LOW
Proportion having ocular adverse events - values greater than 1 favour combination								
1 (Kuppermann)	RCT	Serious ³	N/A	Serious ²	Serious ⁶	333	RR 1.20 (0.91, 1.59)	VERY LOW
<ol style="list-style-type: none"> 1. Some individual studies at high-risk of bias, but overall risk of bias rated low due to consistency of effect size estimates between high and low quality studies. 2. Downgraded one level for unclear about cataract status of study population. 3. Downgraded one level for study design (open label, single blinded) 4. Downgraded one level for confidence interval crossing 2 lines of a defined minimal important difference. 5. Downgraded one level for non-significant effect. 6. Downgraded one level for confidence interval crossing 1 line of a defined minimal important difference. <p>*visual acuity outcome reported in the study used logMAR, and was converted to number of letters (logMAR=no. of letters × -0.02).</p>								

Abbildung 8: Anti-VEGF + steroids vs anti-VEGF

Number of RCTs	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Sample size	Effect (95%CI)	Quality
Anti-VEGF + PDT vs anti-VEGF steroids + PDT								
BCVA (ETDRS letters >3 months) – positive values favour triple therapy								
1 (Piri)*	RCT	Not serious	Not serious	Serious ¹	Serious ²	84	MD 0.50 (-6.04, 7.04)	LOW
Reinjections (>3 months) – positive values favour triple therapy								
1 (Piri)	RCT	Not serious	Not serious	Serious ¹	Serious ²	84	MD -0.40 (-0.83, 0.03)	LOW
Proportion needing retreatment (>3 months) – values greater than 1 favour triple therapy								
1 (Piri)	RCT	Not serious	Not serious	Serious ¹	Serious ²	84	RR 0.84 (0.71, 0.98)	LOW
<ol style="list-style-type: none"> 1. Downgraded one level for unclear about cataract status of study population 2. Downgraded one level for confidence interval crossing 1 line of a defined minimal important difference. <p>*visual acuity outcome reported in the study used logMAR, and was converted to number of letters (logMAR=no. of letters × -0.02).</p>								

Abbildung 9: Anti-VEGF +PDT vs anti-VEGF steroid + PDT

American Academy of Ophthalmology, 2019 [1].
TABLE 3 EFFECTS OF TREATMENT ON VISION IN RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS OF SUBFOVEAL CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION

Study	No. of Patients	Patient Characteristics	Duration and Frequency of Treatment	Treated Eyes		Untreated Eyes		Years after Enrollment
				Visual Loss of 15 Letters or More*	Visual Gain of 15 Letters or More*	Visual Loss of 15 Letters or More*	Visual Gain of 15 Letters or More*	
ANCHOR (2006; ranibizumab injection) ¹⁶⁰	423	Mean age 77 years; BCVA 20/40 to 20/320; total lesion size ≤5400 μm; no previous treatment (including verteporfin therapy) that might compromise an assessment of the study treatment; predominantly classic CNV lesions	Monthly ranibizumab injections for 2 years Verteporfin PDT on day 0 and then PRN following FA at months 3, 6, 9, or 12	10% (0.5 mg) 66%	41% (0.5 mg) 6%	N/A (All patients received treatment)		2
MARINA (2006; ranibizumab injection) ¹⁷⁹	716	Mean age 77 years; BCVA 20/40 to 20/320; primary or recurrent CNV; minimally classic or occult with no classic CNV lesions; presumed recent progression of disease	Monthly ranibizumab injections for 2 years	10% (0.5 mg)	33% (0.5 mg)	47%	4%	2
VIEW 1 and 2 (2012; aflibercept injection) ¹⁶⁸	2419	Mean age 76 years; BCVA 20/40 to 20/320; primary, active subfoveal (or juxtafoveal) CNV, with the total CNV area (classic plus occult CNV) ≥50% of total lesion size; any lesion subtype	Aflibercept 0.5 mg q 4 weeks 4 Aflibercept 2.0 mg q 4 weeks Aflibercept 2.0 mg q 4 weeks x 3, then q 8 weeks Ranibizumab 0.5 mg q 4 weeks	4% 5% 4% 6%	30% 34% 31% 33%	NA (All patients received treatment)		1

TABLE 3 EFFECTS OF TREATMENT ON VISION IN RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS OF SUBFOVEAL CNV (CONTINUED)

Study	No. of Patients	Patient Characteristics	Duration and Frequency of Treatment	Treated Eyes		Untreated Eyes		Years after Enrollment
				Visual Loss of 15 Letters or More*	Visual Gain of 15 Letters or More*	Visual Loss of 15 Letters or More*	Visual Gain of 15 Letters or More*	
CATT (2011; bevacizumab vs ranibizumab injection) ⁷⁴	1208	Mean age 79 years; BCVA 20/25 to 20/320; untreated, active CNV, with CNV, fluid, or hemorrhage under the fovea	Ranibizumab 0.5 mg q 4 weeks Becavacizumab 1.25 mg q 4 weeks Ranibizumab 0.5 mg PRN Becavacizumab 1.25 mg PRN	6% 6% 5% 9%	34% 31% 25% 28%	NA (All patients received treatment)		1 CATT (bevacizumab vs. ranibizumab injection) ¹⁷⁴
VISION (2006; pegaptanib sodium injection) ¹⁸¹	590	Age ≥50 years; BCVA 20/40 to 20/320; subfoveal CNV with total lesion size ≤12 disc areas; IOP ≤23 mmHg	Injection every 6 weeks for 54 weeks (9 total treatments); then rerandomized and injection every 6 weeks through week 96 (8 total treatments)	45% 41% [‡]	10% 8%	59% 62% 69% [‡]	4% 4%	2
TAP (2001; verteporfin PDT) ¹⁸²	609	Mean age 75 years; BCVA 20/40 to 20/200; classic CNV or occult CNV if >50% of total lesion size	Following first treatment, retreatment was considered every 3 months per FA findings through 21 months of follow-up	47% 41% [‡]	8% 8%	62% 69% [‡]	4% 4%	2

ANCHOR = Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CNV in AMD; BCVA = best-corrected visual acuity; CNV = choroidal neovascularization; FA = fluorescein angiography; CATT = Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials; IOP = intraocular pressure; MARINA = Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD; NA = not applicable; PRN = as needed; PDT = photodynamic therapy; TAP = Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy; VIEW = VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD; VISION = VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization

* Defined as doubling of the visual angle.

[†] Pegaptanib sodium injection was administered to patients who were allowed both prior and on-study PDT.

[‡] Predominantly classic.

Abbildung 10: Effects of Treatment on vision in RCTs of subfoveal choroidal neovascularization

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

2021-B-045

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Unterstützt von:

Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation (DGII), Berufsverband der Augenärzte (BVA), Retinologische Gesellschaft (RG)

DGf Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)

Indikation gemäß Beratungsantrag

...wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD).

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) wurde zuletzt in einer Stellungnahme der ophthalmologischen Fachgesellschaften ausführlich dargestellt [1].

Nach Sicherung der Diagnose hat bisher eine Therapie mit Hemmstoffen des *vascular endothelial growth factor* (VEGF) zu erfolgen. Für die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) ist nach der initialen Therapie eine Festlegung der Wiederbehandlungsstrategie gemäß individueller Kriterien angeraten. Obwohl in den meisten Zulassungsstudien eine Wiederbehandlung mit festen Intervallen zur Kontrolle und Behandlung erfolgte, gibt es auch zunehmend Evidenz für die Alternative einer Anpassung der Behandlungsintervalle in Abhängigkeit von der Aktivität der zugrundeliegenden Gefäßmembran. Einerseits geht eine Unterbehandlung mit schlechteren funktionellen Ergebnissen einher; andererseits gehen die Behandlungsrisiken, insbesondere die Gefahr einer infektiösen Entzündung, mit dem Risiko eines irreversiblen Sehverlusts, auf die Verabreichungsprozedur zurück. Daher ist der Grundsatz „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ zielführend.

In früheren Verfahren der frühen Nutzenbewertung (Aflibercept: A12-19 / BAnz AT 27.06.2013 B3, Brolicizumab: A20-23 / BAnz AT 01.10.2020 B6) hatten pharmazeutische Unternehmer keine Studiendaten vorlegen können, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab oder Aflibercept) gemäß deren Zulassung oder der jeweils aktuellen medizinischen Fachinformation eingesetzt worden war. Allerdings sehen die Fachinformationen unterschiedliche Wiederbehandlungsstrategien vor und lassen der ärztlichen Therapiefreiheit ausdrücklich Spielraum [2,3]. In die Beurteilung, ob eine Wiederbehandlung erfolgen soll, gehen sinnvollerweise viele Parameter wie die Funktion des Partnerauges, der Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und die Prognose von Sehfunktion und Lebenserwartung ein [1].

Zu berücksichtigen ist, dass vergleichende Studien bisher zumeist die Frage einer Nicht-Unterlegenheit („non-inferiority“) bewerten sollten. Statistische Signifikanz ist hier nicht gleichbedeutend mit einem klinisch relevanten Unterschied [4]. Zudem müssen Verzerrungspotential und Sensitivität (Fallzahlplanung, Studiendesign) berücksichtigt werden. Ein Beispiel für Studien mit geringer Aussagekraft ist die TREX-AMD Studie, in der anfangs nur 60 Patienten randomisiert wurden, zwei identisch behandelte Gruppen („treat & extend“ vs. „treat & extend to PRN“) einen signifikanten Unterschied bei Monat 24 zeigten, die

Retention allerdings nur bei 77% lag [5]. Eine Abnahme der notwendigen Wiederbehandlungen um 30 bis 50% bei vergleichbarer Wirksamkeit wäre durchaus ein relevanter Vorteil. Weil bisher eine Phase mit regelmäßigen Behandlungen für den Therapiestart vorgesehen ist, ist damit zu rechnen, dass die relevanten Unterschiede erst mit zunehmender Behandlungsdauer, als auch Studien mit mehrjähriger Nachverfolgung sichtbar werden.

Unterschiede auf seltene sicherheitsrelevante Ereignisse durch Wirkstoffe oder unterschiedlichen Behandlungshäufigkeiten sind nur mit sehr großen Fallzahlen zu belegen. Für die wirtschaftlichen Auswirkungen müssen neben der Prozedur und dem Medikament die Kosten der Kontrolluntersuchungen berücksichtigt werden.

Es gibt Hinweise auf eine jährliche Zunahme der zu behandelnden Patienten mit nAMD [6]. Diese Zunahme wird mit einer früheren Diagnose und dem demographischen Wandel erklärt. In der deutschen Versorgungspraxis findet die IVOM-Therapie im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung statt. Es gibt zudem Selektivverträge, die von Maßnahmen der Qualitätskontrolle und Anreizen zu einem wirtschaftlichen Medikamenteneinsatz getragen werden [7,8]. In Deutschland wird mit einem wesentlichen Anteil auch der nicht zugelassene Wirkstoff Bevacizumab eingesetzt [9,10], für den eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen wurde [11,12].

Der Charakter der chronischen Erkrankung bedeutet für die nAMD, dass der Adhärenz eine wesentliche Bedeutung zukommt [13,14]. Registerdaten und nicht-interventionelle Studien belegen, dass im klinischen Alltag eine Unterbehandlung mit schlechteren funktionellen Ergebnissen assoziiert ist [15,16].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Basis der Entscheidung über die Behandlungsindikation ist die klinische Untersuchung mit Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe, Untersuchung von vorderem und hinterem Augenabschnitt und die optische Kohärenztomographie (OCT) [1]. Für die Bestätigung einer behandlungsbedürftigen Läsion ist initial außerdem eine Fluoreszenz-Angiographie gefordert.

Insbesondere die Untersuchung mit Hilfe der OCT (BAnz AT 22.03.2019 B2) liefert hochaufgelöste Bilder der zentralen Netzhaut, in denen nicht nur über die Detektion von Flüssigkeit in und unter der Netzhaut und Veränderungen der entsprechenden Netzhautschichten die Aktivität der nAMD-Läsionen beurteilt werden kann, sondern auch Hinweise auf eine limitierte Visusprognose und einen sinnvollen Therapie-Abbruch gefunden werden können. Neu aufgetretene Blutungen und eine Sehverschlechterung sind weitere Aktivitätskriterien, die auf eine notwendige Wiederbehandlung hinweisen können.

Bisher gibt es keine Belege dafür, dass unterschiedliche Strategien der Wiederbehandlung (PRN: Kontrolle und Wiederbehandlung bei Aktivität, Behandlungsserien, Treat & Extend: Verkürzung oder Verlängerung der Behandlungsintervalle) für individuelle Entscheidungen oder Subgruppen der Erkrankung Vorteile bieten. Daher sind verschiedene Behandlungsstrategien als zusätzliche Optionen in die Fachinformationen aufgenommen worden (Flexibilisierung ohne Priorisierung) [3].

Referenzen:

1. DOG, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. "Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration." *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 237.8 (2020): 995-1003.
2. Fachinformation Ranibizumab
3. Fachinformation Aflibercept
4. Ledolter, Johannes, and Randy H. Kardon. "Focus on Data: Statistical Design of Experiments and Sample Size Selection Using Power Analysis." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 61.8 (2020): 11-11.
5. Wykoff, Charles C., et al. "Neovascular age-related macular degeneration management in the third year: final results from the TREX-AMD randomised trial." *British Journal of Ophthalmology* 102.4 (2018): 460-464.
6. Brandl, C., et al. "Epidemiology of age-related macular degeneration." *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 113.9 (2016): 735-745.
7. Stasch-Bouws, J., et al. "Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM)–Qualitätssicherung in Westfalen-Lippe." *Der Ophthalmologe* (2020): 1-7.
8. Agostini, H., et al. "Gelebte Qualitätssicherung im IVOM-Strukturvertrag der AOK-BW." *Der Ophthalmologe* (2020): 1-5.
9. Glasser, David B., et al. "Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Cost Savings Achievable with Increased Bevacizumab Reimbursement and Utilization." *Ophthalmology* (2020).
10. Bro, Tomas, et al. "Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe." *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 258.3 (2020): 503-511.
11. Miller, Joan W. "Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials 2: Introducing Comparative Effectiveness Research." *Ophthalmology* 127.4 (2020): S133-S134.
12. Schmucker, Christine, et al. "A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard." *PLoS One* 7.8 (2012): e42701.
13. Ehlken, Christoph, et al. "Systematic review: non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment." *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* (2020): 1-14.
14. Okada, Mali, et al. "Non-adherence or non-persistence to intravitreal injection therapy for neovascular age-related macular degeneration: a mixed-methods systematic review." *Ophthalmology* (2020).
15. Holz, Frank G., et al. "Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study." *British Journal of Ophthalmology* 100.12 (2016): 1623-1628.
16. Nguyen, Vuong, et al. "Outcomes of suspending VEGF inhibitors for neovascular age-related macular degeneration when lesions have been inactive for 3 months." *Ophthalmology Retina* 3.8 (2019): 623-628.