

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	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren.....	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	42
5.2	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	52

5.3	Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	58
5.4	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	66
D.	Anlagen	70
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	70
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81

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 06.04.2023):

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Faricimab:

- Aflibercept oder Ranibizumab

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

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

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.

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

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

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ neben der Zulassung für Faricimab eine Zulassung für Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab, Dexamethason und Fluocinolon vor.
- zu 2. Folgende nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung: bei einer zusätzlich vorliegenden vitreomakulären Traktion besteht die Möglichkeit einer Vitrektomie.
- zu 3. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA vom 14. September 2014 für Aflibercept und vom 20. Oktober 2022 zu Brolucizumab vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird zudem vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.

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

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

Bei dem Wirkstoff Brolucizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem für die Indikation Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) bei Erwachsenen zugelassen (Zulassung am 28.03.2022). Darüber hinaus wurde für Brolucizumab mit Beschluss vom 20. Oktober 2022 kein Zusatznutzen gegenüber Aflibercept festgestellt. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Brolucizumab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau erachtet der G-BA es demnach als sachgerecht für die Behandlung Erwachsener mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ die VEGF-Inhibitoren Aflibercept oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die 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 Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ist der Zusatznutzen von Faricimab gegenüber Aflibercept nicht belegt.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung sind die beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studien RHINE und YOSEMITE sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche Jahr 1.

Bei den Studien RHINE und YOSEMITE handelt es sich randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien zum Vergleich von Faricimab gegenüber Aflibercept. Eingeschlossen wurden in beide Studien Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ($HbA1c \leq 10\%$ innerhalb von 2 Monaten vor Behandlungsbeginn) und Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ. In beide Studien konnten auch mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, sofern keine intravitreale Anti-VEGF-Therapie innerhalb von 3 Monaten vor Behandlungsbeginn stattgefunden hatte.

Es wurde jeweils ein Auge als Studienaughäufigkeit ausgewählt. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) des Studienaughäufigkeit musste, unter Verwendung von Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehtafeln, bei einem Abstand von 4 Metern zwischen 73 und 25 ETDRS-Buchstaben liegen. Darüber hinaus musste im Studienaughäufigkeit ein Netzhautödem unter Beteiligung der Fovea vorliegen. Bei Geeignetheit beider Augenhäufigkeit wurde das Auge mit dem schlechteren Visus als Studienaughäufigkeit ausgewählt. Die Prüfhäufigkeit bzw. der Prüfhäufigkeit konnte allerdings auch das Auge mit dem besseren Visus auswählen, insofern dieses Auge als besser geeignet für eine Behandlung mit der Studienmedikation angesehen wurde. Bei ca. 10 % (RHINE) bzw. 9 % (YOSEMITE) der Patientinnen und Patienten erfüllten beide Augenhäufigkeit die Einschlusskriterien der Studien, wobei von diesen bei etwa einem Drittel das Auge mit dem besseren Visus als Studienaughäufigkeit ausgewählt wurde (ohne Angabe der spezifischen Gründe).

In der Studie RHINE wurden insgesamt 951 und in der Studie YOSEMITE 940 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf folgende Studienarme randomisiert:

- Faricimab in 4-wöchigen Intervallen bis Woche 20 gefolgt von 8-wöchigen Intervallen (Q8W)
- Faricimab in 4-wöchigen Intervallen bis mindestens Woche 12 gefolgt von einer individuellen Anpassung der Injektionsintervalle (personalisiertes Behandlungsintervall, PBI)
- Aflibercept in 4-wöchigen Intervallen bis Woche 20 gefolgt von 8-wöchigen Intervallen (Q8W)

Im Faricimab-PBI-Arm der beiden Studien erhielten die Patientinnen und Patienten Faricimab gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Im Faricimab-Q8W-Arm erfolgte keine Flexibilisierung des Behandlungsregimes auf Basis der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde („*Treat and Extend*“) gemäß Fachinformation. Der Faricimab-Q8W-Arm ist daher in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Fachinformation von Aflibercept wurde im Dezember 2022 geändert. Gemäß der aktuellen Fachinformation wird die Behandlung mit Aflibercept mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Dieses Behandlungsintervall kann nun direkt entsprechend einem „*Treat and Extend*“-Dosierungsschema individuell in zweiwöchigen Schritten angepasst werden. Gemäß der vor dieser Änderung geltenden Fachinformation war eine Flexibilisierung des Behandlungsintervalls erst nach zwölf Monaten möglich. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die vor der Änderung im Dezember 2022 geltende Fachinformation zugrunde gelegt.

Die Behandlung mit Aflibercept wurde in den Studien RHINE und YOSEMITE jeweils mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Das Behandlungsintervall konnte gemäß der vor der Änderung im Dezember 2022 geltenden Fachinformation von Aflibercept nach den ersten 12 Monaten der Behandlung entsprechend einem „*Treat and Extend*“-Dosierungsschema individuell angepasst werden. Eine solche individuelle Festlegung der Behandlungsintervalle war in beiden Studien nach dem ersten Behandlungsjahr nicht vorgesehen. Abweichend vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers werden für die vorliegende Nutzenbewertung daher ausschließlich die vergleichenden Analysen zu Jahr 1 berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich in der Studie RHINE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Faricimab. In der Studie YOSEMITE sowie in der Metaanalyse beider Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

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

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

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

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

NEI VFQ-25 (Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben über NEI VFQ-25, Subskala zum Allgemeinen Gesundheitszustand) zeigt sich jeweils weder auf Einzelstudienebene noch in der Metaanalyse der beiden Studien RHINE und YOSEMITE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) – Summenscore

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen zur Verbesserung des Summenscores des NEI VFQ-25 und der 12 Subskalen um jeweils ≥ 15 Punkte vor. Patientinnen und Patienten wurden als Responder gewertet, wenn sie an mindestens einer Visite bis zu Woche 56 das Responsekriterium erfüllt haben. Der NEI VFQ-25 wurde in diesem Zeitraum an Tag 1, zu Woche 24 und Woche 52 bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Es liegen somit keine Responderanalysen vor, bei denen ausschließlich jene Patientinnen und Patienten als Responder gewertet wurden, die zu Woche 52 eine Verbesserung des Summenscores bzw. der Scores der Subskalen um ≥ 15 Punkte gezeigt haben. Daher werden für die vorliegende Bewertung die stetigen Auswertungen herangezogen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Summenscore des NEI VFQ-25) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien RHINE und YOSEMITE sowie in beiden Einzelstudien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, okulare UE und okulare SUE

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, okulare UE und okulare SUE zeigt sich in der Metaanalyse der Studien RHINE und YOSEMITE sowie in beiden Einzelstudien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Faricimab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien RHINE und YOSEMITE (jeweils gegenüber Aflibercept) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Jahr 1 vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität lässt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Faricimab und Aflibercept in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe sowie im Gesundheitszustand ableiten.

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

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

In der Gesamtschau ergeben sich für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ auf Basis der vorgelegten Studien zu Jahr 1 für Faricimab weder Vor- noch Nachteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept. Ein Zusatznutzen für Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept ist damit für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Faricimab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden RCTs RHINE und YOSEMITE sowie die Metaanalyse beider Studien zu Jahr 1 vor, in denen jeweils Faricimab mit Aflibercept verglichen wurde.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität lässt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Faricimab und Aflibercept in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe sowie im Gesundheitszustand ableiten. Auch in der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in der erhobenen, visusbezogenen Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Faricimab und Aflibercept. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich für Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept keine Vor- oder Nachteile. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen sind in der Untergrenze unsicher und in der Obergrenze unterschätzt. Bestehende Unsicherheiten hätten durch eine breitere Spanne berücksichtigt werden können. Dem Beschluss werden daher nicht die im Dossier vorgelegten Zahlen, sondern die Zahlen aus dem Beschluss zu Brolocizumab vom 20. Oktober 2022 im selben Anwendungsgebiet zugrunde gelegt.

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier zum Wirkstoff Brolocizumab war grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings wurden innerhalb der Patientinnen und Patienten mit DMÖ keine Anteilswerte für diejenigen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der Anteilswerte aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation DMÖ² von 2,56 % bis 2,64 % ergab sich nach eigener Berechnung des IQWiG eine Anzahl von 190 000 bis 241 000 Patientinnen und

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

Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die Angabe einer Spanne ist aufgrund der unsicheren Datenlage für die Schätzung der GKV-Zielpopulation trotz methodischer Schwächen grundsätzlich angemessen und trägt damit den Unsicherheiten 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/en/documents/product-information/vabysmo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Faricimab muss durch in der Therapie des diabetischen Makulaödems 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.

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. Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat and Extend“) individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen auf bis zu 16 Wochen verlängert werden.

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

Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten liegen begrenzte Daten vor. 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.

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 Patientinnen und Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, wobei das Behandlungsintervall um bis zu einen Monat auf einmal verlängert werden kann.

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

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Faricimab 1. Jahr	1 x alle 28 Tage für 4 Anwendungen	4	1	7,0 - 13,0
	anschließend alle 28 bis 112 Tage gemäß Treat & Extend	9 - 3		
Faricimab Folgejahre	anschließend alle 28 bis 112 Tage	13,0 - 3,3	1	3,3 - 13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept 1. Jahr	1 x monatlich ³ für 5 Anwendungen und 1 x alle 2 Monate ³ für eine Anwendung,	5 1	1	7,0 - 8,0

³Ein Monat entspricht 30,4 Tagen.

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Faricimab 1. Jahr	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	7,0 - 13,0	7,0 x 6 mg - 13,0 x 6 mg
Faricimab Folgejahre	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	3,3 - 13,0	3,3 x 6 mg - 13,0 x 6 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept 1. Jahr	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	7,0 - 8,0	7,0 x 2 mg - 8,0 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

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

⁵Zur Berechnung der Untergrenze: Das Behandlungsintervall wird bei jeder Behandlung um einen Monat verlängert.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	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.

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 - 13 Folgejahre: 3,3 - 13	1. Jahr: 625,80 € - 2487,29 € Folgejahre: 295,02 € - 2487,29 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	19,19 € - 26,78 €	1. Jahr: 7 - 13 Folgejahre: 3,3 - 13	1. Jahr: 134,33 € - 348,14 € Folgejahre: 63,33 € - 348,14 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	46,43 €	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aflibercept			

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: 7 - 8 Folgejahre: 0 - 6	1. Jahr: 625,80 € - 1 530,64 € Folgejahre: 0 € - 1 147,98 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	19,19 € - 26,78 €	1. Jahr: 7 - 8 Folgejahre: 0 - 6	1. Jahr: 134,33 € - 214,24 € Folgejahre: 0 € - 160,68 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	46,43 €	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Ranibizumab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	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. März 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	01.03.2023; 15.03.2023; 22.03.2023	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

5. **Beschluss**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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 (Diabetisches Makulaödem)

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. Februar 2023 (BAnz AT 11.05.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Faricimab wie folgt ergänzt:**

Faricimab

Beschluss vom: 6. April 2023

In Kraft getreten am: 6. April 2023

BAnz AT 25.05.2023 B3

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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Faricimab gegenüber Aflibercept:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-109), 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

Studie RHINE: Faricimab vs. Aflibercept

Studie YOSEMITE: Faricimab vs. Aflibercept

sowie die Metaanalyse der beiden Studien

Mortalität

Endpunkt Studie	Faricimab		Aflibercept		Faricimab vs. Aflibercept RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität					
RHINE	319	0 (0)	314	5 (1,6)	0 [0; n. b.]; 0,024 ^b
YOSEMITE	313	9 (2,9)	311	4 (1,3)	2,24 [0,70; 7,18]; 0,212 ^b
Gesamt					0,99 [0,40; 2,47] ^c ; 0,981 ^d

Morbidität

Endpunkt/Skala Studie	Faricimab		Aflibercept		Faricimab vs. Aflibercept RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
BCVA^e (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben^f)					
RHINE	294	155 (52,7)	279	151 (54,1)	0,97 [0,84; 1,12]; 0,791 ^b
YOSEMITE	276	161 (58,3)	276	159 (57,6)	1,03 [0,90; 1,18]; 0,916 ^b
Gesamt					1,00 [0,91; 1,10]; 0,916 ^d
BCVA^e (Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben^f)					
RHINE	294	83 (28,2)	279	85 (30,5)	0,97 [0,76; 1,23]; 0,600 ^b
YOSEMITE	276	98 (35,5)	276	88 (31,9)	1,10 [0,88; 1,37]; 0,053 ^b
Gesamt					1,04 [0,88; 1,22]; 0,799 ^d

Endpunkt/Skala Studie	Faricimab			Aflibercept			Faricimab vs. Aflibercept
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^h (SE)	RR [95 %-KI] ^h ; p-Wert
NEI VFQ-25ⁱ (Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)							
RHINE	275	45,38 (21,54)	4,64 (1,09)	259	44,25 (21,34)	6,52 (1,12)	-1,18 [-4,95; 1,19]; k. A.
YOSEMITE	256	47,02 (19,22)	3,44 (1,17)	248	46,19 (19,86)	4,80 (1,18)	-1,36 [-4,61; 1,90]; k. A.
Gesamt	-1,65 [-3,88; 0,59] ^j ; k. A.						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt/Skala Studie	Faricimab			Aflibercept			Faricimab vs. Aflibercept
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^h (SE)	RR [95 %-KI] ^h ; p-Wert
NEI VFQ-25ⁱ (Summenscore^m)							
RHINE	275	74,33 (17,47)	7,07 (0,66)	259	74,67 (18,54)	7,51 (0,68)	-0,44 [-2,31; 1,43]; k. A.
YOSEMITE	256	72,83 (18,15)	7,96 (0,71)	248	73,97 (17,70)	7,93 (0,71)	-0,03 [-1,94; 2,00]; k. A.
Gesamt	-0,20 [-1,55; 1,16] ^j ; k. A.						

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Faricimab		Aflibercept		Faricimab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
UE^k (ergänzend)					
RHINE	319	234 (73,4)	314	246 (78,3)	-
YOSEMITE	313	255 (81,5)	311	245 (78,8)	-
SUE^k					
RHINE	319	52 (16,3)	314	58 (18,5)	0,88 [0,63; 1,24]; 0,533 ^p
YOSEMITE	313	77 (24,6)	311	58 (18,6)	1,32 [0,97; 1,79]; 0,072 ^p
Gesamt	1,10 [0,88; 1,38]; 0,408 ^d				

Endpunkt Studie	Faricimab		Aflibercept		Faricimab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Abbruch wegen UE					
RHINE ^k	319	4 (1,3)	314	3 (1,0)	1,31 [0,30; 5,82]; 0,804 ^b
YOSEMITE	313	8 (2,6)	311	3 (1,0)	2,65 [0,71; 9,89]; 0,140 ^b
Gesamt					1,98 [0,75; 5,24]; 0,162 ^d
okuläre UE^{e, k}					
RHINE	319	116 (36,4)	314	109 (34,7)	1,05 [0,85; 1,29]; 0,712 ^b
YOSEMITE	313	105 (33,5)	311	103 (33,1)	1,01 [0,81; 1,26]; 0,937 ^b
Gesamt					1,03 [0,89; 1,20]; 0,696 ^d
okuläre SUE^{e, k}					
RHINE	319	9 (2,8)	314	6 (1,9)	1,48 [0,53; 4,10]; 0,533 ^b
YOSEMITE	313	9 (2,9)	311	2 (0,6)	4,47 [0,97; 20,53]; 0,038 ^{b, l}
Gesamt					2,23 [0,97; 5,08]; 0,051 ^d
<p>a. RR und KI aus Regressionsmodell; für Morbiditätsendpunkte stratifiziert nach BCVA zu Tag 1 (< 64 vs. ≥ 64 ETDRS-Buchstaben), Vorbehandlung mit intravitrealen Anti-VEGF-Therapien (ja vs. nein) und Region (USA/Kanada vs. Asien/Rest der Welt), für gepoolte Analyse jeweils zusätzlich stratifiziert nach Studie</p> <p>b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>c. Trotz statistisch signifikanter Heterogenität (p = 0,003 [Likelihood-Ratio-Test]) wird in der vorliegenden Datensituation der gemeinsame Effektschätzer dargestellt.</p> <p>d. Berechnung aus IPD-Metaanalyse mit Faktor Studie als fester Effekt (zum Modell siehe Fußnote „a“); p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel Test</p> <p>e. bezieht sich auf das Studienauge</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (bzw. ergänzend dargestellt ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) im Vergleich zum Studienbeginn gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56 (Skalenspannweite von 0 bis 100); Beobachtungen nach einem COVID-19-bezogenen Ereignis wurden in der Analyse nicht berücksichtigt</p> <p>g. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>h. wenn nicht anders angegeben: MMRM mit den Kovariablen Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und Baseline-Wert, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (BCVA zu Tag 1 [< 64 vs. ≥ 64 ETDRS-Buchstaben], Vorbehandlung mit intravitrealen Anti-VEGF-Therapien [ja vs. nein] und Region [USA/Kanada vs. Asien/Rest der Welt]), für gepoolte Analyse jeweils zusätzlich stratifiziert nach Studie; Effekt bezieht sich auf die Differenz der mittleren Änderung zu Woche 52; Beobachtungen nach einem COVID-19-bezogenen Ereignis wurden in der Analyse nicht berücksichtigt</p> <p>i. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>j. Berechnung aus IPD-Metaanalyse mit Faktor Studie als fester Effekt (siehe Fußnote „h“ zum Modell)</p> <p>k. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</p> <p>l. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>m. Folgende Subskalen wurden erfasst: Allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von Anderen, Probleme mit Autofahren, Probleme mit Farbsehen, Peripheres Sehen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>					

Endpunkt Studie	Faricimab		Aflibercept		Faricimab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Verwendete Abkürzungen: BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit 2019); ETRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IPD = individuelle Patientendaten; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Function Questionnaire-25; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VEGF = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs. = versus					

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

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

ca. 190 000 bis 241 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Faricimab muss durch in der Therapie des diabetischen Makulaödems 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 Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Faricimab	1. Jahr: 7 194,04 € - 13 360,36 €
	Folgejahre: 3 391,48 € -13 360,36 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 625,80 € - 2 487,29 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
	Folgejahre: 295,02 € - 2 487,29 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 134,33 € - 348,14 €
	Folgejahre: 63,33 € - 348,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ⁷
Gesamt	1. Jahr: 7 954,17 € - 16 195,79 €
	Folgejahre: 3 749,83 € - 16 195,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aflibercept	1. Jahr: 6.958,70 € - 7 952,80 €
	Folgejahre: 0 € - 5 964,60 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 625,80 € - 1 530,64 €
	Folgejahre: 0 € - 1 147,98 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 134,33 € - 214,24 €
	Folgejahre: 0 € - 160,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 7 718,83 € - 9 697,68 €
	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 Visusbeeinträchtigungen infolge eines diabetischen Makulaödems bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

⁷ 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.

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

- 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

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
(Diabetisches Makulaödem)

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. Februar 2023 (BAnz AT 11.05.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Faricimab wie folgt ergänzt:

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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Faricimab gegenüber Aflibercept:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

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

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-109), sofern nicht anders indiziert.



Studie RHINE: Faricimab vs. Aflibercept

Studie YOSEMITE: Faricimab vs. Aflibercept

sowie die Metaanalyse der beiden Studien

Mortalität

Endpunkt Studie	Faricimab		Aflibercept		Faricimab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Gesamtmortalität					
RHINE	319	0 (0)	314	5 (1,6)	0 [0; n. b.]; 0,024 ^b
YOSEMITE	313	9 (2,9)	311	4 (1,3)	2,24 [0,70; 7,18]; 0,212 ^b
Gesamt					0,99 [0,40; 2,47] ^c ; 0,981 ^d

Morbidität

Endpunkt/ Skala Studie	Faricimab		Aflibercept		Faricimab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
BCVA^e (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben^f)					
RHINE	294	155 (52,7)	279	151 (54,1)	0,97 [0,84; 1,12]; 0,791 ^b
YOSEMITE	276	161 (58,3)	276	159 (57,6)	1,03 [0,90; 1,18]; 0,916 ^b
Gesamt					1,00 [0,91; 1,10]; 0,916 ^d

BCVA^e (Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben^f)

RHINE	294	83 (28,2)	279	85 (30,5)	0,97 [0,76; 1,23]; 0,600 ^b
YOSEMITE	276	98 (35,5)	276	88 (31,9)	1,10 [0,88; 1,37]; 0,053 ^b
Gesamt					1,04 [0,88; 1,22]; 0,799 ^d

Endpunkt/ Skala Studie	Faricimab			Aflibercept			Faricimab vs. Aflibercept
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^h (SE)	RR [95 %-KI] ^h ; p-Wert
NEI VFQ-25ⁱ (Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)							
RHINE	275	45,38 (21,54)	4,64 (1,09)	259	44,25 (21,34)	6,52 (1,12)	-1,18 [-4,95; 1,19]; k. A.
YOSEMITE	256	47,02 (19,22)	3,44 (1,17)	248	46,19 (19,86)	4,80 (1,18)	-1,36 [-4,61; 1,90]; k. A.
Gesamt							-1,65 [-3,88; 0,59] ^j ; k. A.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt/ Skala Studie	Faricimab			Aflibercept			Faricimab vs. Aflibercept
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	RR [95 %-KI] ^c ; p-Wert
NEI VFQ-25 ⁱ (Summscore ^m)							
RHINE	275	74,33 (17,47)	7,07 (0,66)	259	74,67 (18,54)	7,51 (0,68)	-0,44 [-2,31; 1,43]; k. A.
YOSEMITE	256	72,83 (18,15)	7,96 (0,71)	248	73,97 (17,70)	7,93 (0,71)	-0,03 [-1,94; 2,00]; k. A.
Gesamt							-0,20 [-1,55; 1,16] ^j ; k. A.

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Faricimab		Aflibercept		Faricimab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
UE ^k (ergänzend)					
RHINE	319	234 (73,4)	314	246 (78,3)	-
YOSEMITE	313	255 (81,5)	311	245 (78,8)	-
SUE ^k					
RHINE	319	52 (16,3)	314	58 (18,5)	0,88 [0,63; 1,24]; 0,533 ^b
YOSEMITE	313	77 (24,6)	311	58 (18,6)	1,32 [0,97; 1,79]; 0,072 ^b
Gesamt					1,10 [0,88; 1,38]; 0,408 ^d
Abbruch wegen UE					
RHINE ^k	319	4 (1,3)	314	3 (1,0)	1,31 [0,30; 5,82]; 0,804 ^b
YOSEMITE	313	8 (2,6)	311	3 (1,0)	2,65 [0,71; 9,89]; 0,140 ^b
Gesamt					1,98 [0,75; 5,24]; 0,162 ^d
okuläre UE ^{e, k}					
RHINE	319	116 (36,4)	314	109 (34,7)	1,05 [0,85; 1,29]; 0,712 ^b
YOSEMITE	313	105 (33,5)	311	103 (33,1)	1,01 [0,81; 1,26]; 0,937 ^b
Gesamt					1,03 [0,89; 1,20]; 0,696 ^d
okuläre SUE ^{e, k}					
RHINE	319	9 (2,8)	314	6 (1,9)	1,48 [0,53; 4,10]; 0,533 ^b
YOSEMITE	313	9 (2,9)	311	2 (0,6)	4,47 [0,97; 20,53]; 0,038 ^{b,i}
Gesamt					2,23 [0,97; 5,08]; 0,051 ^d



- a RR und KI aus Regressionsmodell; für Morbiditätsendpunkte stratifiziert nach BCVA zu Tag 1 (< 64 vs. ≥ 64 ETDRS-Buchstaben), Vorbehandlung mit intravitrealen Anti-VEGF-Therapien (ja vs. nein) und Region (USA/Kanada vs. Asien/Rest der Welt), für gepoolte Analyse jeweils zusätzlich stratifiziert nach Studie
- b eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- c Trotz statistisch signifikanter Heterogenität ($p = 0,003$ [Likelihood-Ratio-Test]) wird in der vorliegenden Datensituation der gemeinsame Effektschätzer dargestellt.
- d Berechnung aus IPD-Metaanalyse mit Faktor Studie als fester Effekt (zum Modell siehe Fußnote „a“); p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel Test
- e bezieht sich auf das Studienauge
- f Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (bzw. ergänzend dargestellt ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) im Vergleich zum Studienbeginn gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56 (Skalenspannweite von 0 bis 100); Beobachtungen nach einem COVID-19-bezogenen Ereignis wurden in der Analyse nicht berücksichtigt
- g Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- h wenn nicht anders angegeben: MMRM mit den Kovariablen Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und Baseline-Wert, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (BCVA zu Tag 1 [< 64 vs. ≥ 64 ETDRS-Buchstaben]), Vorbehandlung mit intravitrealen Anti-VEGF-Therapien (ja vs. nein) und Region (USA/Kanada vs. Asien/Rest der Welt)), für gepoolte Analyse jeweils zusätzlich stratifiziert nach Studie; Effekt bezieht sich auf die Differenz der mittleren Änderung zu Woche 52; Beobachtungen nach einem COVID-19-bezogenen Ereignis wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.
- i Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik/gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- j Berechnung aus IPD-Metaanalyse mit Faktor Studie als fester Effekt (siehe Fußnote „h“ zum Modell)
- k enthält Ereignisse der Grunderkrankung
- l Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden
- m Folgende Subskalen wurden erfasst: Allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von Anderen, Probleme mit Autofahren, Probleme mit Farbsehen, Peripheres Sehen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Verwendete Abkürzungen:

BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit 2019); ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IPD = individuelle Patientendaten; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Function Questionnaire-25; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VEGF = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs. = versus

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

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

ca. 190 000 bis 241 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Faricimab muss durch in der Therapie des diabetischen Makulaödems 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 Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Faricimab	1. Jahr: 7 194,04 € – 13 360,36 €
	Folgejahre: 3 391,48 € – 13 360,36 €



Intravitreale Injektion	1. Jahr: 625,80 € – 2 487,29 € Folgejahre: 295,02 € – 2 487,29 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 134,33 € – 348,14 € Folgejahre: 63,33 € – 348,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 7 954,17 € – 16 195,79 € Folgejahre: 3 749,83 € – 16 195,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aflibercept	1. Jahr: 6 958,70 € – 7 952,80 € Folgejahre: 0 € – 5 964,60 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 625,80 € – 1 530,64 € Folgejahre: 0 € – 1 147,98 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 134,33 € – 214,24 € Folgejahre: 0 € – 160,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 7 718,83 € – 9 697,68 € 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 Visusbeeinträchtigungen infolge eines diabetischen Makulaödems bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

– 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 Kombinationsabschlags 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.

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.



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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab (Diabetisches Makulaödem)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Faricimab
- **Handelsname:** Vabysmo
- **Therapeutisches Gebiet:** Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (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
- **Verfahrenstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-866)

Modul 1

(PDF 758,46 kB)

Modul 2

(PDF 983,58 kB)

Modul 3A

(PDF 1,09 MB)

Modul 4A

(PDF 4,29 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 52,73 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6,36 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Faricimab (Vabysmo):

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab (Diabetisches Makulaödem) - Gemeinsamer Bundesausschuss
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 Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

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 769,65 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-866*). 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 beigelegt 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

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
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	31.01.2023
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) Eingereicht durch DDG: Prof. Dr. Gallwitz PD Dr. Lemmen	03.02.2023
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) Eingereicht durch BVA	06.02.2023
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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-866) IQWiG-Bericht –Nr.1492, Dossierbewertung A22-109, Version 1.0, 12.01.2023
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist das diabetische Makulaödem (DMÖ) ursächlich für einen Verlust der Sehkraft bis hin zur Erblindung.</p> <p>Zur Therapie eines DMÖ stehen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Primär werden Therapien angewendet, bei denen die Medikamente über eine intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) direkt in den Glaskörper gespritzt werden (1, 2). Bereits zugelassene Arzneimittel, die auf einer Inhibition des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF, vascular endothelial growth factor) basieren, sind gut wirksam und verbessern die Sehfähigkeit, allerdings ist die Wirkdauer der einzelnen Injektionen zeitlich begrenzt. Daher sind 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), die zum Aufwand für die Behandlung der Grunderkrankung hinzukommt. Diese Behandlungslast stellt eine Behandlungsbarriere dar und ist ein wesentlicher Grund dafür, dass nur etwa die Hälfte der Patienten ihre IVT-Therapie gemäß Behandlungsplan einhalten (3, 4). Werden die Behandlungsintervalle nicht eingehalten, besteht das Risiko, dass Patienten die zurückgewonnene Sehkraft wieder verlieren.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 (5).</p> <p>Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Faricimab wurde für das DMÖ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Aflibercept in den doppelt-maskierten, multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Parallelgruppenstudien der Phase III – RHINE und YOSEMITE – 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. Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der gepoolten Analyse zugrunde.</p> <p>Längere Therapieintervalle</p> <p>Mit Faricimab erreichten nach einem Jahr 72,6 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 12 Wochen oder länger, nach zwei Jahren waren es 78,1 % der Patienten. In der VIOLET-Studie wurde gezeigt, dass nach zwei Jahren Behandlung mit Aflibercept lediglich 40,8 % der Patienten ein Intervall von 12 Wochen oder länger erreichen (6). Dies bedeutet, dass Faricimab für einen größeren Anteil der Patienten eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger ermöglicht. 62,4 % 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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Es können für die Nutzenbewertung nur vergleichende Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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. Insbesondere für Patienten, die bereits aufgrund ihrer chronischen Grunderkrankung einen hohen Behandlungsaufwand haben, sind längere Therapieintervalle und damit verbunden weniger IVT-Injektionen positiv. Die Verlängerung der Therapieintervalle ist ein Mittel, welches die Adhärenz fördern kann (7, 8), und damit den langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit sichern kann.</p> <p>Verbesserte morphologische Parameter Faricimab führt zu einer schnelleren und stärkeren Reduktion der zentralen Subfelddicke (CST, Central subfield thickness) als Aflibercept und mehr Patienten erreichen eine Abwesenheit des DMÖ sowie die Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit (IRF). Hierbei handelt es sich um die Verbesserung klinisch relevanter Parameter, die eine Stabilisierung der Erkrankung zeigen und den Behandlungserfolg von Faricimab dokumentieren. Optische Kohärenztomographie (OCT, optical coherence tomography)-Befunde sind zwar in bisherigen G-BA-Verfahren zu IVOM-Wirkstoffen nicht als patientenrelevante Endpunkte akzeptiert worden, sind aber dessen ungeachtet von hoher klinischer Relevanz. Zum einen stellt die „Trocknung“ der Retina und der darunterliegenden Gewebsschichten das unmittelbare Ziel der Intervention dar; die resultierende Visusverbesserung ist eine gesetzmäßige physikalisch determinierte Folge der dimensional Veränderung der Retina, also gewissermaßen nur der „sekundäre“ Effekt. Zum anderen ist der reine OCT-Befund als Kriterium für die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die genannten Endpunkte sind Surrogatendpunkte und somit nicht per se patientenrelevant.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlängerung (bzw. Verkürzung) der Therapieintervalle dem bisherigen Goldstandard (OCT und Visusbestimmung) gleichwertig (9). In der Praxis wird der Arzt nicht auf die Visusverschlechterung warten, sondern bereits bei einer Zunahme der intra- oder subretinalen Flüssigkeit das Therapieintervall verkürzen.</p> <p>Vergleichbare Verbesserung von Sehschärfe und Verträglichkeit</p> <p>In den Studien RHINE und YOSEMITE wird die Nicht-Unterlegenheit von Faricimab gegenüber Aflibercept demonstriert. Insgesamt zeigt sich eine vergleichbare Verbesserung der Sehschärfe und Verträglichkeit beider Therapien.</p> <p>Fazit</p> <p>Der Zusatznutzen von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept zeigt sich in einer deutlich höheren Rate an Patienten, für die eine Intervallverlängerung möglich ist, sowie in klinisch relevant verbesserten morphologischen Parametern, die als Basis für die Entscheidung zur Intervallverlängerung dienen.</p> <p>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>	<p>Für den Endpunkt BCVA (Verbesserung um ≥ 10 sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) zeigt sich jeweils weder auf Einzelstudien- noch in der Metaanalyse der beiden Studien RHINE und YOSEMITE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, okulare UE und okulare SUE zeigt sich in der Metaanalyse der Studien RHINE und YOSEMITE sowie in beiden Einzelstudien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Faricimab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien RHINE und YOSEMITE (jeweils gegenüber Aflibercept) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Jahr 1 vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität lässt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Faricimab und Aflibercept in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe sowie im Gesundheitszustand ableiten.</p> <p>In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich für die mittels NEI VFQ-25 erhobene, visusbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschied zwischen Faricimab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Faricimab gegenüber Aflibercept insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ auf Basis der vorgelegten Studien zu Jahr 1 für Faricimab weder Vor- noch Nachteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept. Ein Zusatznutzen für Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept ist damit für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite II.11 Zeile 11	<p>Bezüglich der Anzahl der Aflibercept-Injektionen leitet das IQWiG für das zweite Jahr eine Obergrenze von 6 Injektionen aus der Fachinformation ab.</p> <p>Diese Berechnung ist mit Blick auf die Vorgaben der Fachinformation nicht sachgerecht.</p> <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 (10, 11). Für die Bestimmung der Obergrenze ist aus Sicht von Roche zu berücksichtigen, dass Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen nicht untersucht wurden (10, 11).</p> <p>So ergibt sich bei einer indizierten Verkürzung der Behandlungsintervalle ein minimaler Abstand von 4 Wochen und damit eine Obergrenze von 12 Injektionen.</p> <p>Dies gilt sowohl für die Fachinformation von Aflibercept zum Stand der Dossier Einreichung als auch in der Fassung vom Dezember 2022 (10, 11).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Behandlung mit Aflibercept wird mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Anschließend kann dieses Behandlungsintervall aufrechterhalten oder in einem „Treat & Extend“-Dosierungsschema in der Regel um 2 Wochen verlängert werden. Für Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten liegen begrenzte Daten vor. 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im zweiten Jahr sollte für Aflibercept eine Obergrenze von 12 Injektionen angenommen werden.	
S. I.9 Zeile 9 ff	<p>Aktualisierung der Fachinformation von Aflibercept</p> <p>Die Fachinformation von Aflibercept sieht seit dem Indikationserweiterungsverfahren für das DMÖ im Jahr 2014 eine 8-wöchentliche Dosierung für das erste Behandlungsjahr vor (12). Mit der Aktualisierung der Fachinformation im Dezember 2022 ergibt sich nun zusätzlich zu der 8-wöchentlichen Dosierung die Möglichkeit die Behandlungsintervalle bereits im ersten Behandlungsjahr entsprechend eines T&E-Schemas anzupassen (11). Entsprechend des Vorgehens in der Nutzenbewertung, für welche die ursprüngliche Fachinformation zugrunde gelegt wurde, sieht Roche für dieses Nutzenbewertungsverfahren die 8-wöchentliche Dosierung im ersten Behandlungsjahr weiterhin als geeignete Umsetzung der ZVT an.</p>	<p>Die Fachinformation von Aflibercept wurde im Dezember 2022 geändert. Gemäß der aktuellen Fachinformation wird die Behandlung mit Aflibercept mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Dieses Behandlungsintervall kann nun direkt entsprechend einem „Treat and Extend“-Dosierungsschema individuell in zweiwöchigen Schritten angepasst werden. Gemäß der vor dieser Änderung geltenden Fachinformation war eine Flexibilisierung des Behandlungsintervalls erst nach zwölf Monaten möglich. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die vor der Änderung im Dezember 2022 geltende Fachinformation zugrunde gelegt.</p> <p>Die Behandlung mit Aflibercept wurde in den Studien RHINE und YOSEMITE jeweils mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Das Behandlungsintervall konnte gemäß der vor der Änderung im Dezember 2022 geltenden Fachinformation von Aflibercept nach den ersten 12 Monaten der Behandlung entsprechend einem „Treat</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)
		and Extend“-Dosierungsschema individuell angepasst werden. Eine solche individuelle Festlegung der Behandlungsintervalle war in beiden Studien nach dem ersten Behandlungsjahr nicht vorgesehen. Abweichend vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers werden für die vorliegende Nutzenbewertung daher ausschließlich die vergleichenden Analysen zu Jahr 1 berücksichtigt.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinie Nr. 20 - Diabetische Retinopathie (DR); 2011.
2. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). Stellungnahme: Therapie des diabetischen Makulaödems: Stand August 2019. URL: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/DMO%CC%88-Stellungnahme-Version-Langversion_zur-Konsentierung_final-9-19.pdf.
3. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C et al. COMPLIANCE AND ADHERENCE OF PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA TO INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY IN DAILY PRACTICE. *Retina*; 38(12):2293–300, 2018. doi: 10.1097/IAE.0000000000001892.
4. Angermann R, Hofer M, Huber AL, Rauchegger T, Nowosielski Y, Casazza M et al. The impact of compliance among patients with diabetic macular oedema treated with intravitreal aflibercept: a 48-month follow-up study. *Acta Ophthalmol*, 2021. doi: 10.1111/aos.14946.
5. Peto T, Akerele T, Sagkriotis A, Zappacosta S, Clemens A, Chakravarthy U. Treatment patterns and persistence rates with anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular oedema in the UK: A real-world study. *Diabet Med*; 39(4):e14746, 2022. doi: 10.1111/dme.14746.
6. Garweg JG, Štefanickova J, Hoyng C, Niesen T, Schmelter T, Leal S et al. Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year: VIOLET, a Prospective Randomized Trial. *Adv Ther*; 39(6):2701–16, 2022. doi: 10.1007/s12325-022-02119-z.
7. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*; 122(10):2044–52, 2015. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017.
8. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*; 120(10):2013–22, 2013. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.02.034.
9. Lois N, Cook JA, Wang A, Aldington S, Mistry H, Maredza M et al. Evaluation of a New Model of Care for People with Complications of Diabetic Retinopathy: The EMERALD Study. *Ophthalmology*; 128(4):561–73, 2021. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.10.030.
10. Bayer AG 2021. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand Juli 2021; 2021.
11. Bayer AG 2022. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand Dezember 2022.
12. Bayer AG. Eylea, INN-Aflibercept: Assessment report; 2014.

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	30.01.2023
Stellungnahme zu	Faricimab – Vabysmo® (2022-10-15-D-866)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16.01.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Faricimab (Vabysmo®) im folgenden Anwendungsgebiet:</p> <p>Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Virusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (European Medicines Agency (EMA), 2022b).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes erhalten (European Medicines Agency (EMA), 2022a). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Faricimab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine medizinisch-fachliche Beraterin einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers bzgl. der Expertenbeteiligung des IQWiG werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers bzgl. der Expertenbeteiligung des IQWiG werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung Betroffener und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht jedoch nicht die Antworten, die die Betroffenen bzw. Patientenorganisationen auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers bzgl. der Patientenbeteiligung des IQWiG werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Im Anschluss an das schriftliche Stellungnahmeverfahren und vor einer Beschlussfassung über die Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss den Stellungnahmeberechtigten nach Absatz 1 Gelegenheit, zu der Nutzenbewertung auch mündlich Stellung zu nehmen. Soweit sie eine schriftliche Stellungnahme nach Absatz 1 abgegeben haben, können an der mündlichen Anhörung die Sachverständigen sowie jeweils maximal zwei Vertreter der nach Absatz 1 stellungnahmeberechtigten Organisationen und betroffenen Unternehmer teilnehmen.</p> <p>Die schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen nach Absatz 1 und 2 werden in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

- [1]. European Medicines Agency (EMA). (2022a). Jardiance® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved January 30, 2023, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf
- [2]. European Medicines Agency (EMA). (2022b). Vabysmo® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved January 30, 2023, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vabysmo-epar-product-information_de.pdf
- [3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2023). IQWiG-Berichte – Nr. 1492 Faricimab (Virusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved January 30, 2023, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6176/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Faricimab_D-866.pdf

5.3 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Datum	25.01.2023
Stellungnahme zu	<i>Faricimab A22-109</i>
Stellungnahme von	<i>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), 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. Design und Ergebnisse der Zulassungsstudien</p> <p>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 (YOSEMITE, NCT03622580 und RHINE, NCT03622593) waren „Non-Inferiority“ Studien zur Behandlung des diabetischen Makulaödems (DMÖ) im Vergleich zur intravitrealen Therapie mit Aflibercept das für die Behandlung des DMÖ zugelassenen ist. Für Aflibercept waren initial 5 Injektionen mit einem festen Intervall von 4 Wochen und danach eine ebenfalls festes Injektionsintervall von 8 Wochen vorgegeben. Im ersten Faricimab-Arm erfolgten Injektionen alle 4 Wochen bis Woche 20 und danach in fixen 8-Wochen Abständen. Im zweiten Faricimab-Arm kam ein Schema zur personalisierten Wiederbehandlung (PTI: „Personalized Treatment Interval“) zur Anwendung, dass initial Injektionen alle 4 Wochen bis Woche 12 und dann eine individuelle Anpassung der Injektionsintervalle im Sinne eines „treat and extend“ von zweimonatlich bis hin zu maximal viermonatlich vorsah [1]. Da die publizierten Daten aus den beiden Faricimab-Studien bisher</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu Design und Ergebnissen der Zulassungsstudien werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die vor der Änderung im Dezember 2022 geltende Fachinformation von Aflibercept zugrunde gelegt.</p> <p>Die Behandlung mit Aflibercept wurde in den Studien RHINE und YOSEMITE jeweils mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Das Behandlungsintervall konnte gemäß der vor der Änderung im Dezember 2022 geltenden Fachinformation von Aflibercept nach den ersten 12 Monaten der Behandlung entsprechend einem „Treat and Extend“-Dosierungsschema individuell angepasst werden. Eine solche individuelle Festlegung der Behandlungsintervalle war in beiden Studien nach dem ersten Behandlungsjahr nicht vorgesehen. Abweichend vom</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nur über einen Zeitraum von 52 Wochen nach initialer Injektion zur Verfügung stehen beschränkt sich die Nutzenbewertung auf diesen Zeitraum.</p> <p>In Bezug auf den primären Endpunkt (Veränderungen der bestkorrigierten Sehschärfe) und die sekundären Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschten Nebenwirkungen) zeigen sich in allen drei Studienarmen keine signifikanten Unterschiede. Während des Studienzeitraums wurden für Faricimab im Vergleich zu Aflibercept keine signifikant vermehrten Nebenwirkungen vor allem im Hinblick auf intraokulare Entzündungen beobachtet, längerfristige Sicherheitsdaten liegen jedoch noch nicht vor. Dieser Sachverhalt wird aus unserer Sicht im IQWiG Report zutreffend beschrieben.</p> <p>2. Behandlungsintervalle Faricimab</p> <p>In den Zulassungsstudien (YOSEMITE und RHINE) wurde das Behandlungsintervall von 6 mg Faricimab bei mehr als 40% der Patienten auf 16 Wochen verlängert. Sollte eine entsprechende Reduktion der Behandlungsintervalle im klinischen Alltag tatsächlich ohne negative Auswirkungen auf die funktionellen und morphologischen Ergebnisse möglich sein, würde der Einsatz eines solchen Schemas Vorteile für Kosten und Belastung der Betroffenen haben. Verlängerte Behandlungsintervalle sind in der Behandlung des DMÖ von entscheidender Bedeutung. Eine niedrigere Anzahl</p>	<p>Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers werden für die vorliegende Nutzenbewertung daher ausschließlich die vergleichenden Analysen zu Jahr 1 berücksichtigt.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität lässt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Faricimab und Aflibercept in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe sowie im Gesundheitszustand ableiten. Auch in der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in der erhobenen, visusbezogenen Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Faricimab und Aflibercept. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Behandlungen bedeutet eine geringere Rate an möglichen Komplikationen wie einer infektiösen Endophthalmitis mit Gefahr der Erblindung. Dazu kommt, dass angesichts der hohen Komorbidität und der Notwendigkeit vieler Arzttermine längere Behandlungsintervalle eine bessere Adhärenz der Patienten zur vorgeschlagenen Therapie ermöglichen. Die Nichtwahrnehmung von Behandlungsterminen ist ein wesentliches Problem in der Behandlung des DMÖ und stellt einen der wesentlichen Risikofaktoren für den dauerhaften Visusverlust bei diesen Patienten dar [2]. Weitere Analysen und Auswertungen könnten Hinweise darauf geben, ob die Verlängerung der Intervalle mit 6 mg Faricimab auf 12-16 Wochen nicht mit negativen Auswirkungen in Untergruppen (Netzhautdicke) verbunden sind. Die Ergebnisse der beiden Faricimab-Studien sollten zur Folge haben, dass Studien mit einem PTI-Protokoll bei den bisher zur Behandlung des DMÖ zugelassenen Medikamenten durchgeführt werden, da solche Daten mit dem einer Phase 3 Studie vergleichbarem Evidenzgrad zum „treat and extend“ Schema bei der Behandlung des DMÖ bisher nicht vorliegen [3].</p> <p>3. Faricimab als Option bei therapieresistentem DMÖ</p> <p>Trotz des wesentlichen Fortschritts in der Behandlung des DMÖ mit den bisher zugelassenen Medikamenten Ranibizumab, Aflibercept und Brolucizumab stellen Therapieresistenzen oder ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie immer noch ein Problem dar. Der Wechsel von Medikamenten innerhalb der anti-VEGF Gruppe kann in selektierten Fällen wirksam sein [4],</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wobei die Datenlage zu optimalem Zeitpunkt und optimaler Medikamentenwahl noch lückenhaft ist [5]. Der Wechsel zu einem der zugelassenen Steroid-Präparate (Dexamethason, Fluorcinolon) kann relevante Nebenwirkungen wie Katarakt und Sekundärglaukom verursachen [6]. Die fokale Laserkoagulation bleibt einzelnen Sondersituationen vorbehalten [7,8]. Mit Faricimab steht eine weitere effektive Option für die Therapie zur Verfügung, die über einen weiteren Wirkungsmechanismus verfügt und – über den Einsatz des unbehandelten diabetischen Makulaödems hinaus - nach einem unzureichenden Ansprechen auf die bisherigen Behandlungsoptionen eingesetzt werden kann. Erste Studien lassen vermuten, dass Faricimab für diese Patienten eine sinnvolle Behandlungsoption darstellen kann [9].</p> <p>4. Analyse der Kosten aufgrund der Behandlungsdauer:</p> <p>Aktuell lassen sich die Behandlungskosten bei Faricimab im Vergleich zu Aflibercept noch nicht abschließend bewerten, weil die notwendigen Intervalle nur mit einem vergleichbaren, also auf Extension der Injektionsintervalle bei Stabilisierung oder Verbesserung basierenden Behandlungsschema beurteilt werden können.</p> <p>Das IQWiG vermutet für Faricimab auf der Basis von YOSEMITE und RHINE eine Untergrenze von 7 Behandlungen im 1. Jahr und 3 Behandlungen im 2. Jahr gemäß der Fachinformation und eine Obergrenze von 13 Behandlungen. Für Ranibizumab (und</p>	<p>Die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V erfolgt auf Basis des Anwendungsgebiets und der von der Zulassung umfassten Zielpopulation.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Biosimilars) werden eine Anzahl von 6 bis 12 Behandlungen im 1. Jahr und 2 bis 12 Behandlungen im 2. Jahr und für Aflibercept eine Anzahl von 8 Behandlungen im 1. Jahr und 4 bis 12 Behandlungen im 2. Jahr postuliert.</p> <p>Eine verlässliche Bewertung und realistische Einschätzung der Therapiekosten kann nur durch Studien mit größerer Fallzahl geklärt werden können, die –wie schon diskutiert – nicht nur die Möglichkeiten der Extension von Therapieintervallen analysiert, sondern auch mögliche Wirkunterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten anzeigen können.</p> <p>5. Es ist tatsächlich davon auszugehen, dass die verwendete Schätzung auf Basis der Gutenberg-Studie die Zahlen des therapiebedürftigen Makulaödems unterschätzt. Neben den schon vom IQWiG in seiner Beurteilung genannten Gründen sind hier auch die Rekrutierung und die untersuchte Altersstichprobe für eine Unterschätzung verantwortlich. Die beschriebene Abbruchrate (IQWiG Bericht Tabelle 21 oder 23) dürfte deutlich unter dem Anteil der Non-Adhärenz bei der „real life“-Versorgung in Klinik und Praxis liegen.</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen sind in der Untergrenze unsicher und in der Obergrenze unterschätzt. Bestehende Unsicherheiten hätten durch eine breitere Spanne berücksichtigt werden können. Dem Beschluss werden daher nicht die im Dossier vorgelegten Zahlen, sondern die Zahlen aus dem Beschluss zu Brolocizumab vom 20. Oktober 2022 im selben Anwendungsgebiet zugrunde gelegt.</p> <p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier zum Wirkstoff Brolocizumab war grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings wurden innerhalb der Patientinnen und Patienten mit DMÖ keine Anteilswerte für diejenigen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der Anteilswerte aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation DMÖ von 2,56 % bis 2,64 % ergab sich nach eigener Berechnung des IQWiG eine Anzahl von 190 000 bis 241 000 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die Angabe einer Spanne ist aufgrund der unsicheren</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Datenlage für die Schätzung der GKV-Zielpopulation trotz methodischer Schwächen grundsätzlich angemessen und trägt damit den Unsicherheiten Rechnung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

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

Literaturverzeichnis

1. Wyckoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z, Lin H, Loewenstein A, Mohan S, Pearce IA, Sakamoto T, Schlottmann PG, Silverman D, Sun JK, Wells JA, Willis JR, Tadayoni R; YOSEMITE and RHINE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*. 2022 Feb 19;399(10326):741-755. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35085503.
2. Rose, M.A.; Vukicevic, M.; Koklanis, K. Adherence of patients with diabetic macular oedema to intravitreal injections: A systematic review. *Clin Exp Ophthalmol* 2020, 10.1111/ceo.13845, doi:10.1111/ceo.13845.
3. Sharma, A.; Kumar, N.; Parachuri, N.; Karanam, D.; Kuppermann, B.D.; Bandello, F.; Regillo, C.D. Faricimab phase 3 DME trial significance of personalized treatment intervals (PTI) regime for future DME trials. *Eye (Lond)* 2022, 36, 679-680, doi:10.1038/s41433-021-01831-4.
4. Jhaveri, C.D.; Glassman, A.R.; Ferris, F.L., 3rd; Liu, D.; Maguire, M.G.; Allen, J.B.; Baker, C.W.; Browning, D.; Cunningham, M.A.; Friedman, S.M., et al. Aflibercept Monotherapy or Bevacizumab First for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med* 2022, 387, 692-703, doi:10.1056/NEJMoa2204225.
5. Madjedi, K.; Pereira, A.; Ballios, B.G.; Arjmand, P.; Kertes, P.J.; Brent, M.; Yan, P. Switching between anti-VEGF agents in the management of refractory diabetic macular edema: A systematic review. *Surv Ophthalmol* 2022, 10.1016/j.survophthal.2022.04.001, doi: 10.1016/j.survophthal.2022.04.001.
6. Zur, D.; Igllicki, M.; Loewenstein, A. The Role of Steroids in the Management of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res* 2019, 62, 231-236, doi:10.1159/000499540.
7. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft e. V. (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Therapie des diabetischen Makulaödems : Stand August 2019 [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on treatment of diabetic macular edema : Situation August 2019]. *Ophthalmologie*. 2020 Mar;117(3):218-247. German. doi: 10.1007/s00347-019-01015-2. PMID: 31932952.
8. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft e. V. (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). Ergänzende Stellungnahme zu den IVOM-Medikamenten zur Therapie des diabetischen Makulaödems mit fovealer Beteiligung: Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Stand 28.10.2022 [Supplementary statement on IVOM drugs for the treatment of diabetic macular edema with foveal involvement: Statement of the German Society of Ophthalmology (DOG), the German Retina Society (RG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). Status 28 October 2022]. *Ophthalmologie*. 2022 Dec 20. German. doi: 10.1007/s00347-022-01782-5. Epub ahead of print. PMID: 36538082.
9. Rush, R.B.; Rush, S.W. Faricimab for Treatment-Resistant Diabetic Macular Edema. *Clin Ophthalmol* 2022, 16, 2797-2801, doi:10.2147/OPHTH.S381503.

5.4 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Faricimab (Vabysmo) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Faricimab ist u.a. zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Ranibizumab oder Aflibercept fest. Das IQWiG sieht keine positiven oder negativen Effekte für Faricimab im Vergleich zu Aflibercept feststellen, weshalb ein Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft wird. Der Hersteller hat auf Basis des verlängerten Therapieintervalls von Faricimab einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>	<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 – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Faricimab (D-866+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

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-044 Faricimab

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

Faricimab [DMÖ]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Vitrektomie (bei zusätzlich vorliegender vitreomakulärer Traktion)
- Laser-/ Fotokoagulation (nur ohne Beteiligung der Fovea)

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

Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach §35 a SGB V:

- Aflibercept (Beschluss vom 5. März 2015) Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Faricimab	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)
Aflibercept S01LA05 Eylea®	Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung [...] • einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1) (Stand der Fachinformation: Juni 2020)
Fluocinolonacetonid S01BA15 ILUVIEN®	ILUVIEN ist zur Behandlung von Sehstörungen in Verbindung mit chronischem diabetischem Makulaödem (DMÖ) indiziert, das auf verfügbare Therapien nur unzureichend anspricht (siehe Abschnitt 5.1). (Stand der Fachinformation: April 2019)
Dexamethason S01BA01 OZURDEX®	OZURDEX wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit: • einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird (Stand der Fachinformation: September 2020)
Ranibizumab S01LA04 Lucentis®	Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur: • Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (Stand der Fachinformation: Juli 2020)

Quellen: AMice-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-044 (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	7
3.3 Systematische Reviews.....	25
3.4 Leitlinien.....	42
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	49
Referenzen	51

Abkürzungsverzeichnis

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

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

1 Indikation

Zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems bei Erwachsenen

2 Systematische Recherche

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

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 656 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2015 [2].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ranibizumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Jorge E et al., 2018 [4].

Monotherapy laser photocoagulation for diabetic macular oedema

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other Bias
Akduman 1997	+	?	?	?	+	?	-
Bandello 2005	?	?	?	+	+	?	?
Blankenship 1979	?	+	?	+	-	?	?
Casson 2012	?	+	?	+	+	+	-
Casswell 1990	+	?	?	?	?	?	?
DRCRNET 2007	+	?	?	+	+	+	?
ETDRS 1985	?	?	?	+	-	+	?
Figueira 2009	+	?	?	+	+	+	+
Freyler 1990	?	?	?	?	?	?	?

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

Studienergebnisse:

SUMMARY OF FINDINGS

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

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

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

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



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

^aThe basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Mehta H et al., 2018 [6].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

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

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

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

- **DRCRnet U 2018:**

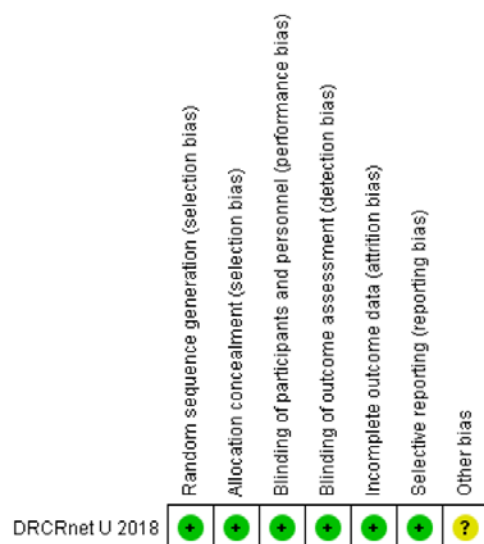
Maturi RK, Glassman AR, Liu D, Beck RW, Bhavsar AR, Bressler NM, et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR network phase 2 randomized clinical trial. JAMA Ophthalmology 2018;136(1):29-38.

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

Charakteristika der Population:

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


Qualität der Studien:




Studienergebnisse:

Aus DRCRnet U 2018



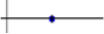


Analysis 1.1. Comparison 1 Anti-VEGF and steroid versus anti-VEGF alone, Outcome 1 Mean change in visual acuity at 6 months.

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

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

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review

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

Virgili G et al., 2018 [10].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Overall risk of bias
Ahmadieh 2008	+	+	+	+	?	-	+	+
Azad 2012	?	?	?	?	+	-	+	?
BOLT 2010	+	+	?	+	+	+	+	+
DAVINCI 2011	+	+	+	?	+	+	+	+
DRCRnet 2010	+	+	?	+	+	+	+	+
DRCRnet 2015	+	+	+	+	+	+	+	+
Ekinci 2014	?	?	?	?	-	-	+	-
Ishibashi 2014	?	-	+	+	+	?	?	-
Korobelnik 2014	?	?	+	?	+	?	+	+
Lopez-Galvez 2014	?	?	?	?	?	?	?	?
LUCIDATE 2014	+	+	-	?	+	?	+	?
Macugen 2005	+	+	+	+	+	+	+	+
Macugen 2011	+	+	+	+	?	+	+	+
Nepomuceno 2013	+	?	+	+	+	+	?	+
READ2 2009	?	?	-	-	?	-	+	-
RELATION 2012	?	?	?	?	-	-	+	?
RESOLVE 2010	+	+	+	?	+	+	+	+
RESPOND 2013	+	?	-	-	-	+	+	-
RESTORE 2011	+	+	+	+	+	+	+	+
REVEAL 2015	+	+	+	+	-	?	+	+
RISE-RIDE	+	+	+	+	?	+	+	+
Scheilian 2007	+	+	+	+	?	+	-	?
Turkoglu 2015	?	?	?	?	+	?	+	?
Wiley 2016	+	+	+	+	?	+	+	+



Studienergebnisse:

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

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

The **assumed risk** in the laser group was estimated as the row sum of the events divided by the row sum of the participants (eyes) for dichotomous variables, and as the (unweighted) median change of visual acuity or central retina thickness
 The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
 ** The risk ratio was estimated from mixed (direct and indirect) comparisons.
 CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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



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

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

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

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

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

P value for overall inconsistency = 0.665.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

P value for overall inconsistency = 0.859.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review

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

3.3 Systematische Reviews

Low A et al., 2019 [5].

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- adults with NVAMD, DME or RVO

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

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

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

Studienergebnisse:

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

He Y et al., 2018 [3].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Patients with DME

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

NA not available, PRN pro re nata

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

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Allergan 2015	+	+	-	+	+	+	?

Studienergebnisse:

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

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

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

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

- total serious adverse events

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

- elevation of IOP

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

- adverse events: cataract

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review

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

Nguyen CL et al., 2018 [7].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- aflibercept

Komparator:

- another treatment

Endpunkte:

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

- + Low risk
- ? Unclear risk

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
DA VINCI 2012	+	+	?	?	+	+	+
DRCRN 2016	+	?	?	+	+	+	+
VISTA 2015	?	?	+	?	+	+	+
VIVID 2015	?	?	+	?	+	+	+

Studienergebnisse:

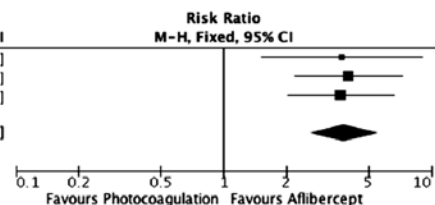
Die Ergebnisse der Studie DRCRN 2016 (d.h. der Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab) können dem systematischen Review von Low et al. (2017) entnommen werden.

Aflibercept vs. Photocoagulation

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

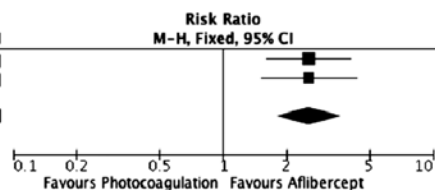
Gained ≥ 3 lines of visual acuity by 1 year

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



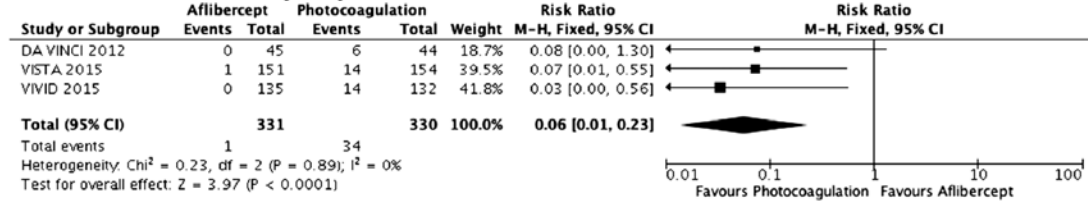
Gained ≥ 3 lines of visual acuity by 2 years

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

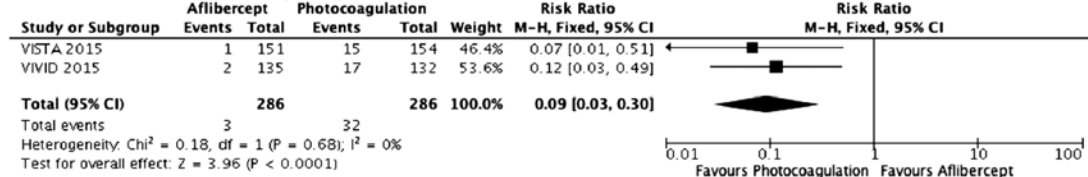


- loss of 3 or more lines of visual acuity from baseline as measured on a logMAR chart

Loss of ≥ 3 lines of visual acuity at 1 year

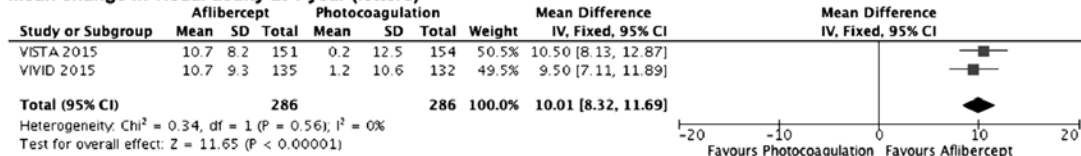


Loss of ≥ 3 lines of visual acuity at 2 years

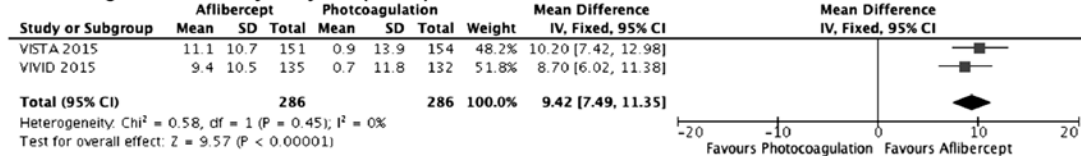


- changes from baseline to follow up best corrected visual acuity (in letters)

Mean change in visual acuity at 1 year (letters)

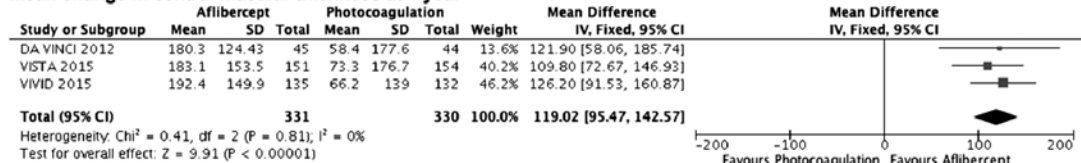


Mean change in visual acuity at 2 years (letters)

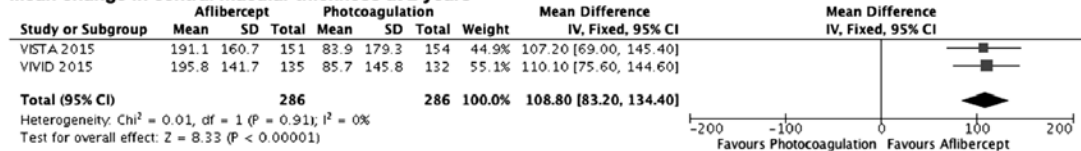


- changes from baseline to follow up central macular thickness

Mean change in central macular thickness at 1 year

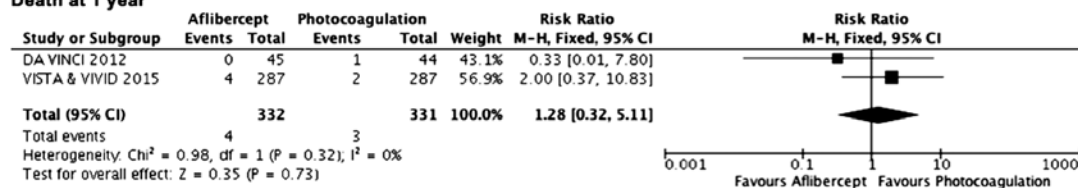


Mean change in central macular thickness at 2 years

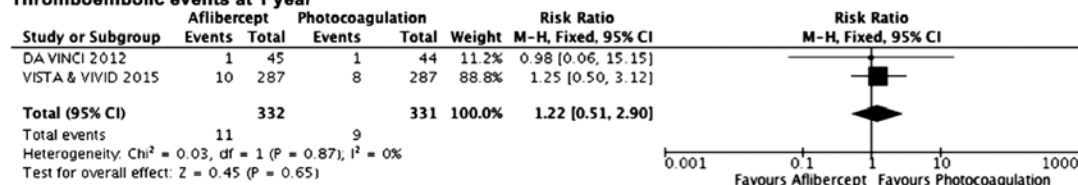


- serious adverse events

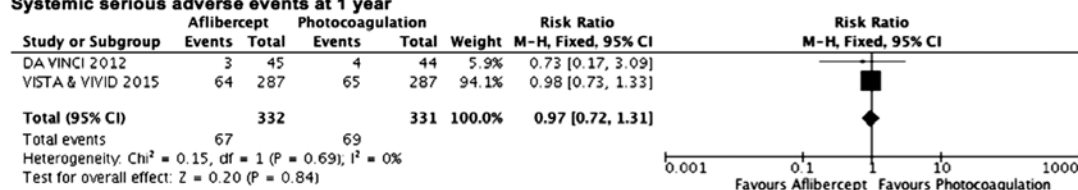
Death at 1 year



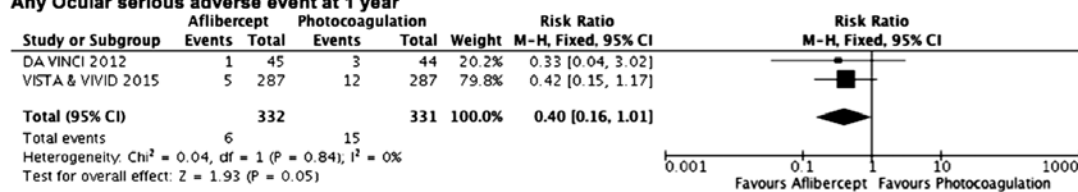
Thromboembolic events at 1 year



Systemic serious adverse events at 1 year



Any Ocular serious adverse event at 1 year



Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Qian TW et al., 2017 [9].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- IVR + laser treatment

Komparator:

- laser photocoagulation alone

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

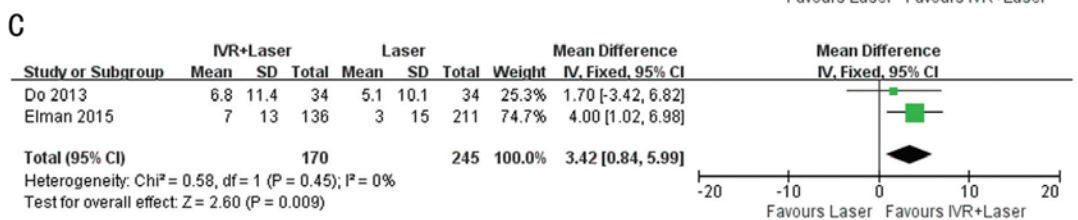
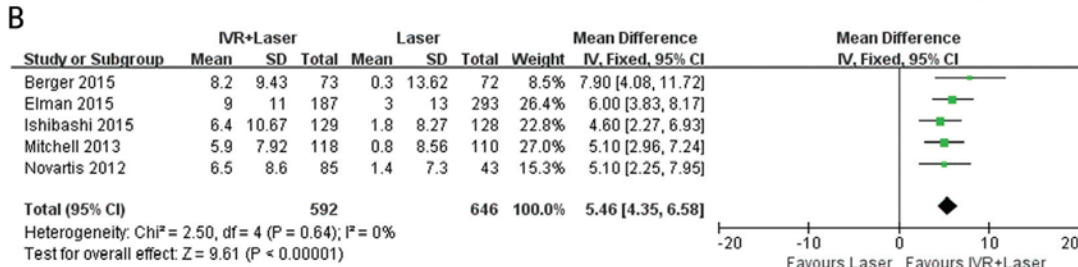
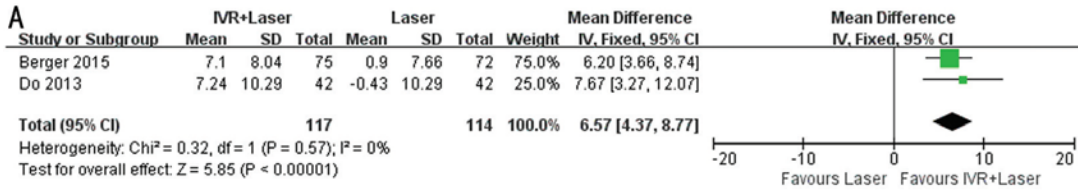
Trials (first author, year)	Location	Design	Treatment group (patients, n)	Age (mean years)	Gender male, n (%)	Follow-up (mo)
Berger A ^[16] , 2015	Canada	RCT	IVR (75)	61.5	42 (56.0)	3, 6, 9, 12
			IVR+laser (73)	60.8	47 (64.4)	
			Laser (72)	62.8	43 (59.7)	
Elman MJ ^[20] , 2015	United States	RCT	IVR+deferred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

Qualität der Studien:

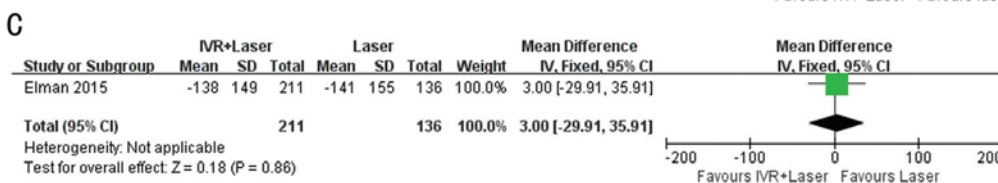
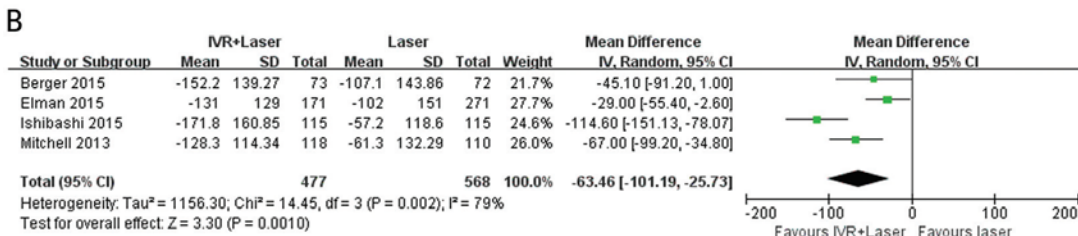
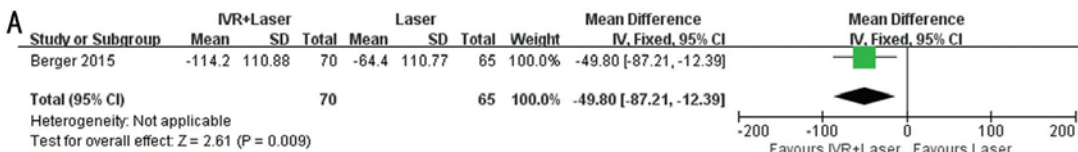
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Berger 2015	+	+	-	+	+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

Studienergebnisse:

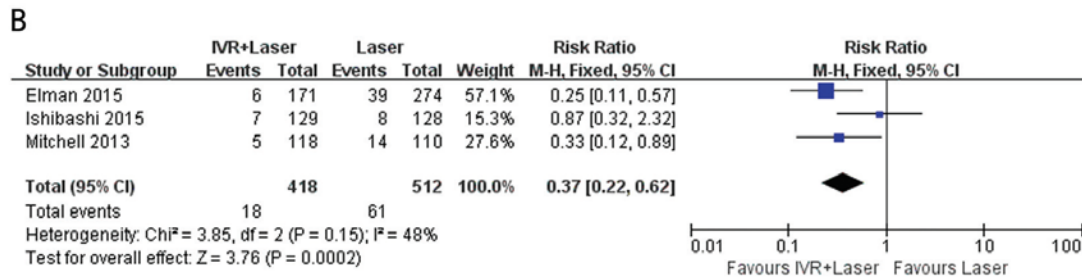
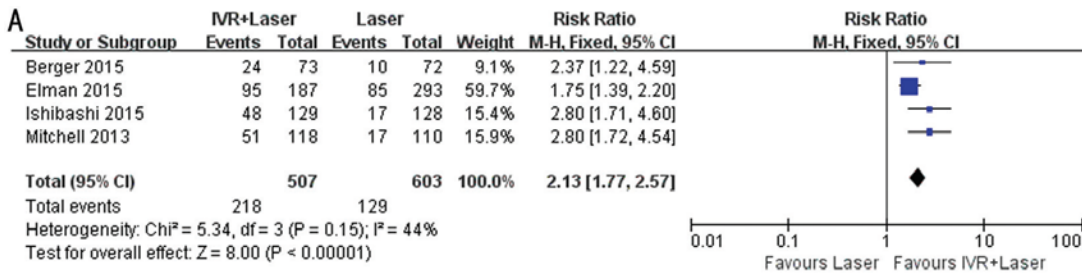
- The mean change in BCVA from baseline of each study (A: 6mo; B: 12mo; C: 24mo)



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



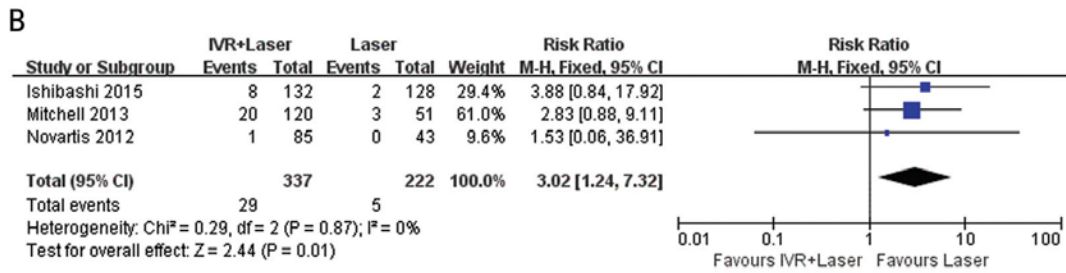
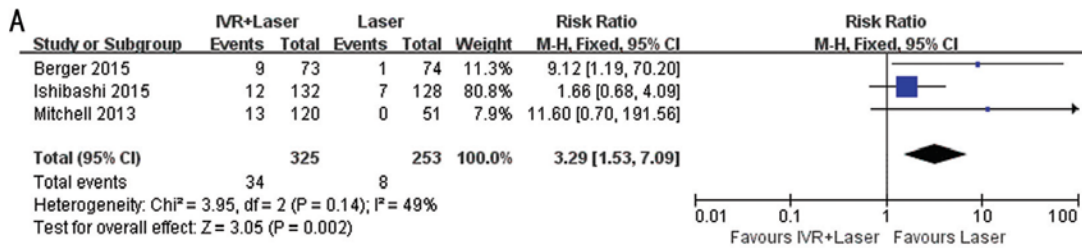
- proportion of the patients with at least 10 letters improvement at 12mo



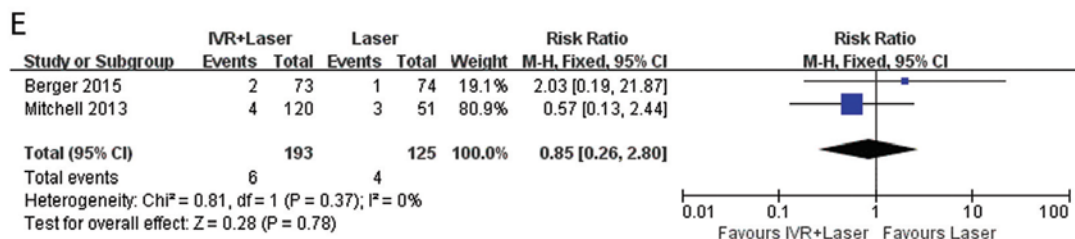
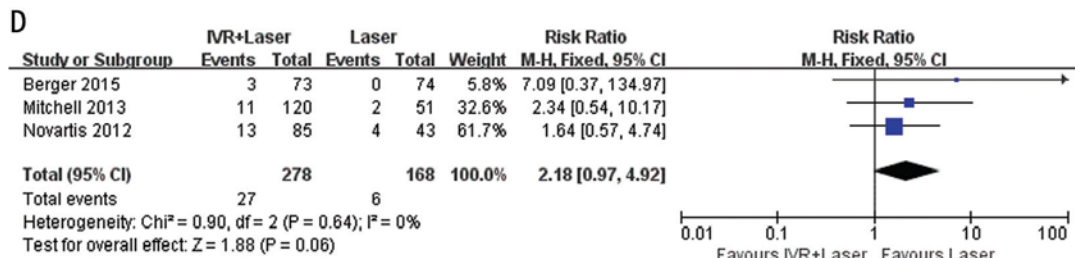
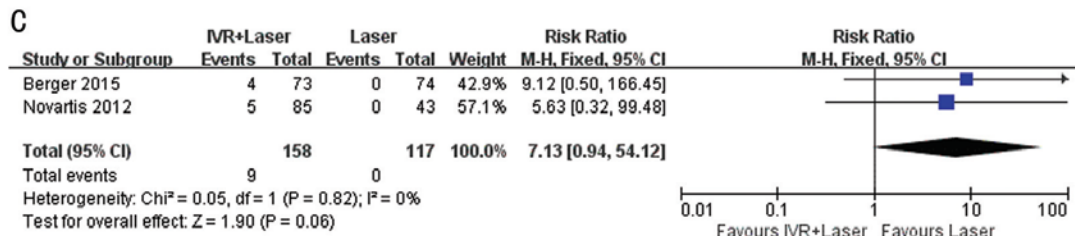
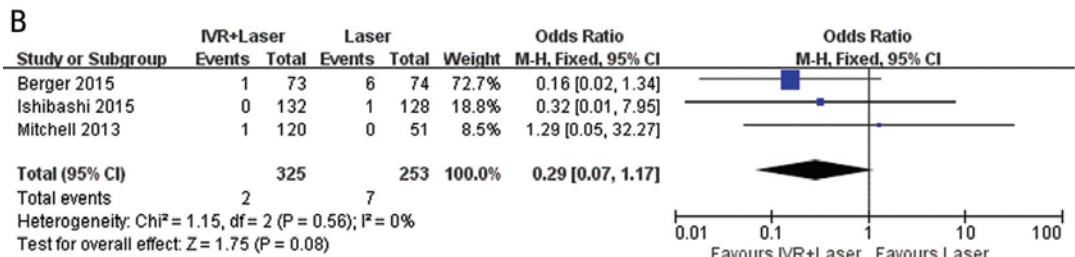
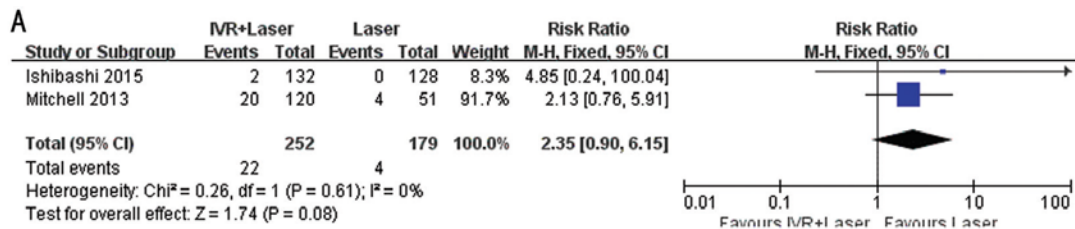
- Main ocular adverse events and nonocular adverse events

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

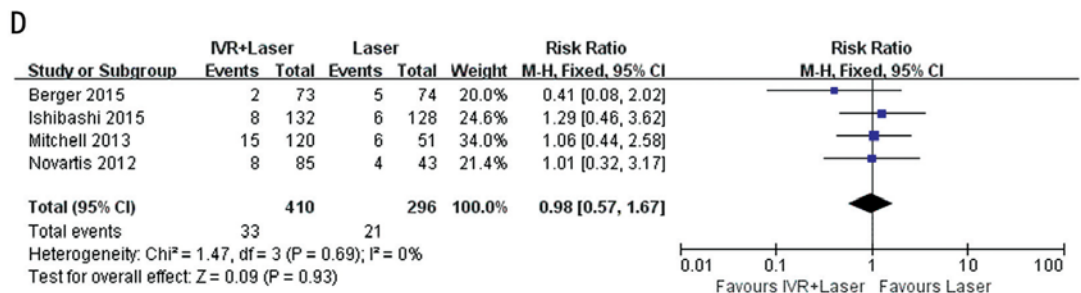
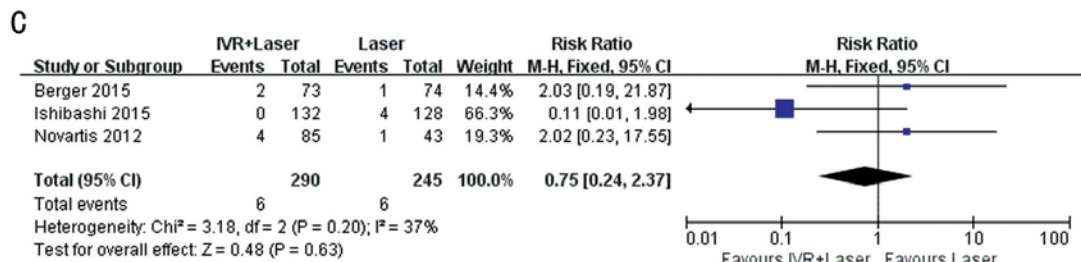
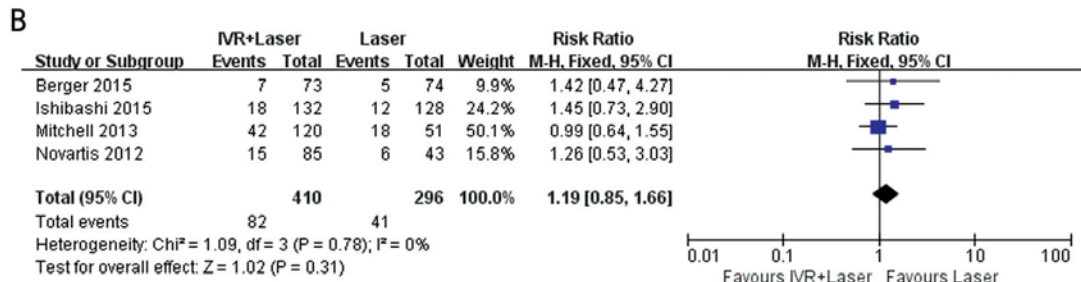
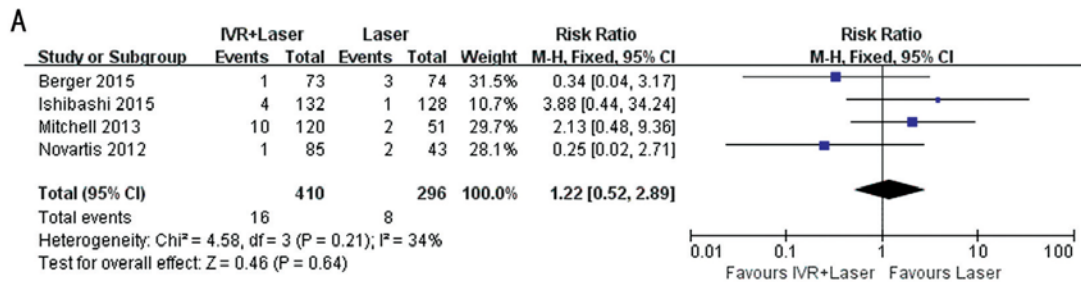
- Meta-analysis with statistically significant difference between IVR+laser and laser group in the RR (A: Conjunctival hemorrhage; B: Diabetic retinal edema)



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



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



Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.4 Leitlinien

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

American Optometric Association (AOA)

Eye care of the patient with diabetes mellitus, second edition

Zielsetzung/Fragestellung

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

[...]

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

[...]

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE / GoR

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

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



Strength of Clinical Recommendation Levels

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

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

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

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

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

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

Clinical Notes and Statements

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

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

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

Empfehlungen

3. Treatment of Persons with Retinal Complications

c. Diabetic Macular Edema

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.11.2020

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

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.11.2020

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

Referenzen

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

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

2021-B-044

Kontaktdaten

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

Mit Zustimmung der DGf Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)

Indikation gemäß Beratungsantrag

...wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des diabetischen Makulaödems (DMÖ).

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

Die Behandlungsoptionen sind zuletzt ausführlich in der Stellungnahme der augenärztlichen Fachgesellschaften dargestellt worden [1] und in den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft erwähnt [2]. Es müssen verschiedene Therapieoptionen für die Therapie des diabetischen Makulaödems berücksichtigt werden:

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

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

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

Es ist zu beachten, dass verschiedene Untersuchungen wie die Bestimmung des bestkorrigierten Visus, die Spaltlampenuntersuchung der vorderen Augenabschnitte die stereoskopische Untersuchung der gesamten Netzhaut in Mydriasis, die Fluoreszeinangiographie und die optische Kohärenztomographie (OCT) erforderlich sind, um die Indikation, d.h. Chancen und Risiken der Behandlung, im Einzelfall zu bewerten.

Die Behandlung eines diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten soll nur dann erfolgen, wenn aufgrund des Ausgangsbefunds eine positive Beeinflussung des funktionellen (und morphologischen) Befunds erwartet werden kann. Hinweise auf reduzierte Chancen einer Sehverbesserung können hierbei eine zentrale Atrophie (Netzhautdicke im OCT, zentrale Ischämie in der Fluoreszeinangiographie) oder Sekundärveränderungen wie proliferative Membranen und traktive Veränderungen sein.

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

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

Folgende Faktoren sollten in der Entscheidung berücksichtigt werden:

- Foveale Beteiligung

Die Beteiligung der zentralen Netzhaut kann mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) (Bereiche: central subfield: Durchmesser ca. 1 mm, innerer Ring: Durchmesser: ca. 3 mm) oder der Fluoreszeinangiographie beurteilt werden [1]. In den Zulassungsstudien wurde eine Beteiligung der Netzhautmitte über die zentrale Netzhautdicke geprüft.

Fehlende Wirksamkeitsdaten und die Wirtschaftlichkeit sprechen gegen eine Ausweitung der IVOM-Therapie auf Patienten ohne foveale Beteiligung. Die fokale Laserkoagulation kann dann eine sinnvolle Therapieoption darstellen [3].

Für Patienten mit fovealer Beteiligung ist die Wahl der Therapie abhängig vom Ausmaß der Visusbeeinträchtigung und dem morphologischen Befund.

- Visusbeeinträchtigung

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

Eine IVOM-Therapie sollte nach den Empfehlungen der augenärztlichen Fachgesellschaften nicht bereits bei sehr gutem Visus erfolgen, aber auch dann nicht, wenn eine positive Beeinflussung des funktionellen (und morphologischen) Befundes aufgrund des Befundes nicht mehr erwartet werden kann, also z.B. die Visusprognose unter 0.05 liegt [1].

Infolge einer ausgeprägten und irreversiblen Schädigung der zentralen Makula ist für Betroffene auch nach einer Abnahme des diabetischen Makulaödems keine relevante Sehverbesserung profitieren. Ein wichtiges Instrument, um die Vorschädigung der zentralen Netzhaut zu bewerten, ist auch hier die OCT-Untersuchung [4-7]. Eine starke Verdünnung der zentralen Netzhaut, eine Disorganisation der inneren Netzhautschichten, eine strukturelle Schädigung der äußeren Netzhaut (Photorezeptoren) [8] oder eine besonders ausgeprägte pathologische Ansammlung sub- und intraretinaler Flüssigkeit über längere Zeit können Hinweise auf die eingeschränkte Prognose geben. Die alleinige Betrachtung der Netzhautdicke im individuellen Fall hat jedoch einen nur geringen Vorhersagewert [9]. Es gibt Hinweise darauf, dass jede Form von Flüssigkeit (intra- und subretinal) mit einer reduzierten Sehfunktion verbunden sind [10,11]:

Ohne Behandlung können 24% der Augen mit klinisch signifikantem diabetischen Makulaödem innerhalb eines Zeitraums von 3 Jahren einen Sehverlust von ≥ 15 Buchstaben (Halbierung der Sehschärfe) haben [12]. Dazu hatten unbehandelte Patienten in den Kontrollgruppen mit intraretinaler oder subretinaler Flüssigkeit eine mehr als 4x so hohe Wahrscheinlichkeit, eine entsprechende Halbierung des Visus (Verlust um ≥ 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangsvisus) zu erleiden,

verglichen mit Patienten ohne diese (*odds ratio* 4,26 für intraretinale Flüssigkeit, *odds ratio* 4,29 für subretinale Flüssigkeit) [13].

Im Rahmen einer prospektiven Studie (NCT01909791) wurden Lasertherapie, IVOM-Therapie mit Aflibercept und abwartendes Vorgehen über einen Zeitraum von 2 Jahren miteinander für solche Patienten verglichen, die trotz einer fovealen Beteiligung (central subfield mindestens 290 µm bzw. 305 µm) eine gute Sehfunktion (Visus 0.8 oder besser) aufwiesen [14]. Nach zwei Jahren unterschied sich der Anteil mit einer leichten Sehverschlechterung (Verlust um 5 Buchstaben) nicht zwischen den drei Gruppen (16%, 17%, 19%). In den beiden Gruppen ohne initiale IVOM-Behandlung wurde diese begonnen, wenn der Visus um mindestens 10 Buchstaben (oder um 5 Buchstaben an zwei aufeinanderfolgenden Visiten) fiel. Dieses Ereignis trat in der Lasergruppe (25%) und unter alleiniger Beobachtung (34%) nicht so häufig auf, sodass für den Fall einer - trotz Ödems mit zentraler Beteiligung – noch guten Sehfunktion nur ein geringes Risiko einer starken Sehverschlechterung besteht. Ein abwartendes Vorgehen mit Verlaufskontrollen ist daher bei dieser Konstellation eine sinnvolle Option.

- Linsenstatus und Alter

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

- Glaukom

Nach der Gabe von Steroiden in den Glaskörperraum kam es teilweise zu einer Erhöhung des Augeninnendruckes, sodass Patienten mit augendrucksenkenden Augentropfen oder in seltenen Fällen mit einer Glaukom-Operation behandelt werden mussten, um einen irreversiblen Glaukomschaden zu verhindern. Die Wahrscheinlichkeit für erhöhte Druckwerte nach der Gabe von Steroiden wird zusätzlich durch eine schon vorbekannte Glaukom-Erkrankung erhöht. Daher müssen Hinweise auf erhöhte Druckwerte oder ein vorbestehendes Glaukom beachtet werden, um die Patienten über das Nebenwirkungsprofil ausreichend aufklären zu können [1].

- Begleiterkrankungen und systemische Therapie

Systemische Risikofaktoren wie ein erhöhter Blutdruck oder Wirkstoffe, die eine Progression der diabetischen Retinopathie fördern können, sollten beachtet werden [15-17]. In Deutschland dürfte die Versorgungspraxis aufgrund einer unterschiedlichen Umsetzung von Selektivverträgen regionale Unterschiede für den Einsatz der intravitrealen Medikamente aufweisen [18]. Einzelne nicht interventionelle Studien deuten darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit einer Unterbehandlung besteht [19-21] und auf die Adhärenz der behandelten Patienten geachtet werden muss [22].

Nach den Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo sind – ähnlich wie im Rahmen der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: Vorgangsnummer 2014-09-15 D-137 – Aflibercept im März 2014 [23] vor allem die zugelassenen Arzneimittel zu berücksichtigen. Obwohl nicht-medikamentöse Behandlungen diskutiert werden müssen, muss die Einordnung im Rahmen der aktuellen Stellungnahme berücksichtigt werden [1]. Die Laserfotokoagulation (OPS 5-155) kommt, insbesondere für den Fall der fovealen Beteiligung meist verzögert oder unterstützend zur Anwendung. Der Einsatz der Vitrektomie (OPS 5-158 und 5-159) beschränkt sich auf die Situationen mit ausgeprägten

komplikativen Veränderungen der proliferativen diabetischen Retinopathie (Neovaskularisationen und/oder Gefäßbindegewebsproliferationen mit Blutungen und/oder traktiven Membranen).

Die Fachinformation von Eylea [24] weist auf folgende Einschränkungen hin:

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

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

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

Die Fachinformation von Ozurdex [26] weist auf folgende Besonderheiten hin:

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

Aktuelle Studien systemischer Medikamente lassen keine abschließende Bewertung zu, weil die Erhebung der Retinopathie und die Untersuchung des Augenhintergrunds oft unzureichend standardisiert ist. Daher ergeben sich vorerst aus Studien mit kardiovaskulären Endpunkten keine oder nur eingeschränkte Erkenntnisse möglicher Wechselwirkungen in Bezug auf die diabetische Retinopathie [27].

Literatur

1. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (2020) Stellungnahme zur Therapie des diabetischen Makulaödems (Stand 2019) *Klin Monatsbl Augenheilkd* 237: 325 – 352
2. Hammes, Lemmen Bertram. DDG Praxisempfehlungen: Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie* 2021 · 17:201–206
3. Jorge EC, Jorge EN, Botelho M, Farat JG, Virgili G, El Dib R (2018) Monotherapy laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD10859. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010859.pub2>
4. Ehlers JP, Uchida A, Sevgi DD, Hu M, Reed K, Berliner A, Vitti R, Chu K, Srivastava SK. Retinal Fluid Volatility Associated with Interval Tolerance and Visual Outcomes in Diabetic Macular Edema in the VISTA Phase III Trial. *Am J Ophthalmol.* 2020 Nov 27:S0002-9394(20)30639-5. doi: 10.1016/j.ajo.2020.11.010. Epub ahead of print. PMID: 33253664.
5. Chen NN, Chen WD, Lai CH, Kuo CN, Chen CL, Huang JC, Wu PC, Wu PL, Chen CY. Optical Coherence Tomographic Patterns as Predictors of Structural Outcome After Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macula Edema. *Clin Ophthalmol.* 2020 Nov 23;14:4023-4030. doi: 10.2147/OPHTH.S264669. PMID: 33262567; PMCID: PMC7698720.
6. Li B, Zhang B, Chen Y, Li D. Optical Coherence Tomography Parameters Related to Vision Impairment in Patients with Diabetic Macular Edema: A Quantitative Correlation Analysis. *J Ophthalmol.* 2020 Sep 27;2020:5639284. doi: 10.1155/2020/5639284. PMID: 33062313; PMCID: PMC7537709.
7. Wu Q, Zhang B, Hu Y, Liu B, Cao D, Yang D, Peng Q, Zhong P, Zeng X, Xiao YU, Li C, Fang Y, Feng S, Huang M, Cai H, Yang X, Yu H. DETECTION OF MORPHOLOGIC PATTERNS OF DIABETIC MACULAR EDEMA USING A DEEP LEARNING APPROACH BASED ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IMAGES. *Retina.* 2020 Oct 1. doi: 10.1097/IAE.0000000000002992. Epub ahead of print. PMID: 33031250.
8. Sharef N, Kassem R, Hecht I, Bar A, Maharshak I, Burgansky-Eliash Z, Weinberger Y, Tuuminen R, Achiron A. Interdigitation and ellipsoid zones disruption correlate with visual outcomes among treatment naive patients with diabetic macular edema. *Ophthalmic Res.* 2020 Nov 20. doi: 10.1159/000513204. Epub ahead of print. PMID: 33221809.
9. Bressler SB, Odia I, Maguire MG, Dhoot DS, Glassman AR, Jampol LM, Marcus DM, Solomon SD, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors Associated With Visual Acuity and Central Subfield Thickness Changes When Treating Diabetic Macular Edema With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: An Exploratory Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2019 Apr 1;137(4):382-389. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.6786. PMID: 30676635; PMCID: PMC6459102.
10. Deák GG, Bolz M, Ritter M, Prager S, Benesch T, Schmidt-Erfurth U; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Dec;51(12):6710-4. doi: 10.1167/iovs.09-5064. Epub 2010 May 19. PMID: 20484587.
11. Roberts PK, Vogl WD, Gerendas BS, Glassman AR, Bogunovic H, Jampol LM, Schmidt-Erfurth UM. Quantification of Fluid Resolution and Visual Acuity Gain in Patients With Diabetic Macular Edema Using Deep Learning: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Sep 1;138(9):945-953. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2457. PMID: 32722799; PMCID: PMC7378869.
12. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009 Jan-Feb;54(1):1-32. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001. PMID: 19171208.
13. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1395-401. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.02.036. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25870079.
14. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk AN, Browning DJ, Chalam KV, Grover S, Jampol LM, Jhaveri CD, Melia M, Stockdale CR, Martin DF, Sun JK; DRCR Retina Network. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 May 21;321(19):1880-1894. doi: 10.1001/jama.2019.5790. PMID: 31037289; PMCID: PMC6537845.

15. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):454-466. doi: 10.1111/dom.13538. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30226298; PMCID: PMC6587545.
16. Hwang H, Lee H, Kim JY, Lee S, Seo EJ, Chae JB, Kim DY. Systemic factors and early treatment response to intravitreal injection for diabetic macular edema; the role of renal function. *Retina*. 2020 Oct 28. doi: 10.1097/IAE.0000000000003012. Epub ahead of print. PMID: 33141788.
17. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2015) Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de (aktuell in Überarbeitung)
18. Martin Wenzel, H. Burkhard Dick, Armin Scharrer, Kaweh Schayan, Hansjürgen Agostini, Thomas Reinhard. Outpatient and inpatient intraocular surgery 2019: Results of the survey by BDOC, BVA, DGII and DOG. *Ophthalmology* 2020; 32:340-350.
19. Stefanickova J, Cunha-Vaz J, Ulbig M, Pearce I, Fernández-Vega Sanz A, Theodossiadi P, Kodjikian L, Izmailov A, Muston D, Vassilev Z, Lamotte B, Tückmantel C, Friedl S, Altemark A, Schwarz HJ, Katz T; POLARIS study investigators. A noninterventional study to monitor patients with diabetic macular oedema starting treatment with ranibizumab (POLARIS). *Acta Ophthalmol*. 2018 Dec;96(8):e942-e949. doi: 10.1111/aos.13771. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29696809; PMCID: PMC6585847.
20. Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu MA, Bertelmann T, Feucht N, Voegeler J, Koch M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S, Spital G; OCEAN study group. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther*. 2018 Dec;9(6):2271-2289. doi: 10.1007/s13300-018-0513-2. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30288700; PMCID: PMC6250630.
21. Van Aken E, Favreau M, Ramboer E, Denhaerynck K, MacDonald K, Abraham I, Brié H. Real-World Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated Long Term with Ranibizumab (VISION Study). *Clin Ophthalmol*. 2020 Dec 2;14:4173-4185. doi: 10.2147/OPHTH.S281501. PMID: 33299294; PMCID: PMC7720424.
22. Watane A, Kalavar M, Vanner EA, Cavuoto K, Sridhar J. Follow-Up Adherence in Patients with Non-Proliferative Diabetic Retinopathy Presenting to an Ophthalmic Emergency Department. *Retina*. 2020 Nov 24. doi: 10.1097/IAE.0000000000003037. Epub ahead of print. PMID: 33252579.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: Vorgangsnummer 2014-09-15 D-137 – Aflibercept. März 2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1074/2014-12-15_Info-zur-zvT_Aflibercept_nAWG.pdf (zuletzt aufgerufen 26.12.2020)
24. Fachinformation Eylea (Wirkstoff: Aflibercept) Bayer AG, Müllerstraße 178, 13353 Berlin Deutschland, 2020.
25. Fachinformation Iluvien (Wirkstoff: Fluocinolonacetonid) Anderson Brecon (UK) Limited Pharos House, Wye Valley Business Park HR35PG Hay-on-Wye, Breconshire, Hereford Vereinigtes Königreich, 2015.
26. Fachinformation Ozurdex (Wirkstoff: Dexamethason) Allergan Pharmaceuticals Ireland Castlebar Road Co. Mayo Westport Irland, 2019
27. Bethel MA, Diaz R, Castellana N, Bhattacharya I, Gerstein HC, Lakshmanan MC. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(1):290-296. doi: 10.2337/dc20-1815. PMID: 33444163; PMCID: PMC7783944.