



IQWiG-Berichte – Nr. 1100

**Levofloxacin/Dexamethason
(Entzündungen und
Infektionen nach
Kataraktoperationen) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-12
Version: 1.0
Stand: 29.04.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Levofloxacin/Dexamethason (Entzündungen und Infektionen nach Kataraktoperationen) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.02.2021

Interne Auftragsnummer

A21-12

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Daniela Claessens, Augenheilkunde Lindenthal

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Nadia Abu Rajab
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Levofloxacin, Dexamethason, Chirurgische Wundinfektion, Katarakt, Nutzenbewertung, NCT03739528

Keywords: Levofloxacin, Dexamethasone, Surgical Wound Infection, Cataract, Benefit Assessment, NCT 03739528

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	16
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	18
2.4.3 Ergebnisse	19
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	23
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	23
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	26
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	28
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	28
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	28
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	28
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	28
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	31
3.2.1 Behandlungsdauer	32
3.2.2 Verbrauch	32
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	33
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	33
3.2.6	Versorgungsanteile	33
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	34
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	34
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	35
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
5	Literatur	43
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	46
	Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Levofloxacin/Dexamethason	3
Tabelle 3: Levofloxacin/Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Levofloxacin/Dexamethason	8
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason	11
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason	14
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason	15
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason	17
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason	19
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason	20
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason	24
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason	26
Tabelle 15: Levofloxacin/Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 16: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	28
Tabelle 17: Levofloxacin/Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	34
Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	35
Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	36
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason	46
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason	47

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason
vs. Tobramycin/Dexamethason 47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, 9. Revision, Clinical Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, 9. Revision, klinische Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TOSS	Total ocular Symptom Score (okularer Symptom-Gesamtscore)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Levofloxacin/Dexamethason gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Levofloxacin/Dexamethason gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Levofloxacin/Dexamethason

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin^c , Gentamicin, Neomycin ^c) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z. B. Rimexolon, Dexamethason , Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und / oder NSAID z. B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac
<p>a. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass im Zuge der Kataraktoperation eine präoperative antiseptische Behandlung (z. B. mit Povidon-Iod) vorgenommen wird und im vorliegenden Anwendungsgebiet eine antibiotische Therapie angezeigt ist. Eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Kataraktoperation ist nicht grundsätzlich angezeigt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>c. nur in fixer Kombination mit Dexamethason</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAID: nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den oben dargestellten Optionen die Fixkombination Tobramycin/Dexamethason als Vergleichstherapie aus und folgt damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die randomisierte, endpunkterheberverblindete Studie LEADER-7 eingeschlossen, in der Levofloxacin/Dexamethason mit der Fixkombination Tobramycin/Dexamethason verglichen wird.

In die Studie waren Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren nach einer komplikationslos verlaufenen Operation der senilen oder präsenilen Katarakt (Grauer Star) eingeschlossen. Die Operationsmethode sollte bei allen Patientinnen und Patienten eine Phakoemulsifikation sein.

Insgesamt wurden 808 Patientinnen und Patienten unmittelbar nach der Kataraktoperation im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Levofloxacin/Dexamethason für 7 Tage gefolgt von Dexamethason als Monotherapie für weitere 7 Tage oder einer Behandlung mit Tobramycin/Dexamethason für 14 Tage randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentren.

Die Anwendung von Levofloxacin/Dexamethason erfolgte abweichend von der Fachinformation nicht alle 6 Stunden, sondern zu festen Uhrzeiten alle 5 Stunden (jeweils \pm 30 Minuten) mit einer Unterbrechung von 23 Uhr bis 8 Uhr. Die Gabe von Tobramycin/Dexamethason erfolgte mit Einschränkungen bezüglich der Anpassung der Dosis in den ersten 24 bis 48 Stunden sowie der Reduktion der Anwendungsfrequenz gemäß Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war das Ausbleiben von Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Zum Studiendesign der Studie bestehen verschiedene Unklarheiten. So macht der pU keine Angaben dazu, ob im Vorfeld der Kataraktoperation eine präoperative antiseptische Behandlung (z. B. mit Povidon-Iod) vorgenommen wurde. Zum anderen ist fraglich, ob bei allen Patientinnen und Patienten in der Studie eine postoperative antibiotische Prophylaxe-Therapie angezeigt war. Auch ist unklar, ob die in der Fachinformation empfohlene erneute Begutachtung der Patientin / des Patienten nach Abschluss einer 1-wöchigen Therapie mit Levofloxacin/Dexamethason erfolgte, um die Notwendigkeit der weiteren Verabreichung von Kortikosteroid-Augentropfen als Monotherapie zu beurteilen. Dies führt insgesamt nicht zum Ausschluss der Studie, die benannten Aspekte fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie LEADER-7 als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Endophthalmitis sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) als niedrig angesehen. Die Ergebnisse der Endpunkte Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut,

Tränenbildung, okularer Schmerz / Diskomfort, Abnahme der Sehschärfe und Abbruch wegen UEs werden aufgrund von fehlender Verblindung der Patientinnen und Patienten bei subjektiver Endpunkterhebung durch die Patientin / den Patienten selber als potenziell hochverzerrt eingestuft.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Die Begründung hierfür ist, dass unklar ist, ob bei allen Patientinnen und Patienten der Studie LEADER-7 eine postoperative antibiotische Therapie angezeigt war. Zudem ist unklar, ob die im Interventionsarm bei der gesamten Patientenpopulation durchgeführte 7-tägige Dexamethason-Monotherapie im Anschluss an die Levofloxacin/Dexamethason-Gabe für alle Patientinnen und Patienten indiziert war. Ferner fehlen Angaben, ob eine präoperative antiseptische Behandlung bei allen Patientinnen und Patienten erfolgte. Darüber hinaus wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der eingeschlossenen Endpunkte (ausgenommen Gesamtmortalität, Endophthalmitis und SUEs) als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Endophthalmitis

Es trat keine Endophthalmitis während der Studie auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut, Tränenbildung und okularer Schmerz / Diskomfort (jeweils als Symptomfreiheit betrachtet)

Für die Endpunkte Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut, Tränenbildung und okularer Schmerz / Diskomfort (jeweils als Symptomfreiheit betrachtet) zeigen sich zu keinem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Abnahme der Sehschärfe

Für den Endpunkt Abnahme der Sehschärfe zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie LEADER-7 wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason gegenüber Tobramycin/Dexamethason.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason.

Tabelle 3: Levofloxacin/Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin^c , Gentamicin, Neomycin ^c) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z. B. Rimexolon, Dexamethason , Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und / oder NSAID z. B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac	Zusatznutzen nicht belegt ^d
<p>a. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass im Zuge der Kataraktoperation eine präoperative antiseptische Behandlung (z. B. mit Povidon-Iod) vorgenommen wird und im vorliegenden Anwendungsgebiet eine antibiotische Therapie angezeigt ist. Eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Kataraktoperation ist nicht grundsätzlich angezeigt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>c. nur in fixer Kombination mit Dexamethason</p> <p>d. In die Studie LEADER-7 wurden nur Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren nach komplikationsloser Kataraktoperation mittels Phakoemulsifikation eingeschlossen. Daher können aus der Studie keine Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 40 Jahren oder mit Komplikationen bei der Kataraktoperation getroffen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAID: nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Levofloxacin/Dexamethason

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin ^c , Gentamicin, Neomycin ^c) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z. B. Rimexolon, Dexamethason , Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und / oder NSAID z. B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac
<p>a. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass im Zuge der Kataraktoperation eine präoperative antiseptische Behandlung (z. B. mit Povidon-Iod) vorgenommen wird und im vorliegenden Anwendungsgebiet eine antibiotische Therapie angezeigt ist. Eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Kataraktoperation ist nicht grundsätzlich angezeigt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>c. nur in fixer Kombination mit Dexamethason</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAID: nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den oben dargestellten Optionen die Fixkombination Tobramycin/Dexamethason als Vergleichstherapie aus und folgt damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Levofloxacin/Dexamethason (Stand zum 09.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Levofloxacin/Dexamethason (letzte Suche am 09.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Levofloxacin/Dexamethason (letzte Suche am 09.11.2020)

- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Levofloxacin/Dexamethason (letzte Suche am 09.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Levofloxacin/Dexamethason (letzte Suche am 16.02.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
LEADER-7	ja	ja	nein	nein ^c	ja [3,4]	ja [5]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der behandelten Patientinnen und Patienten ^a)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
LEADER-7	RCT, offen ^c , parallel	Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre nach komplikationslos verlaufener Operation der senilen oder präsenilen Katarakt	Levofloxacin/Dexamethason gefolgt von Dexamethason (N = 395) Tobramycin/Dexamethason (N = 393)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: 14 Tage ^d Nachbeobachtung: 7 Tage für UEs, 30 Tage für SUEs	51 Zentren ^e in Deutschland, Italien, Russland, Spanien 09/2018–12/2018	primär: Ausbleiben von Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung sekundär: Symptomatik, UEs
<p>a. Von 808 randomisierten Patientinnen und Patienten wurden nur 788 behandelt. Von den 20 nicht behandelten Patientinnen und Patienten war zu einem überwiegenden Teil die Rücknahme der Einwilligung zur Studienteilnahme der Grund für die nicht erfolgte Behandlung (14 [70 %] Patientinnen und Patienten).</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.</p> <p>d. ab dem Operationstag unmittelbar nach Randomisierung bei Patientinnen und Patienten ohne Augenverband oder unmittelbar nach Entfernen des Augenverbands</p> <p>e. Laut den Angaben in der Publikation zur Studie LEADER-7 [5] waren es 53 Zentren.</p> <p>N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason

Studie	Intervention	Vergleich
LEADER-7	Levofloxacin 5 mg/ml / Dexamethason 1 mg/ml für 7 Tage gefolgt von Dexamethason 1 mg/ml für weitere 7 Tage	Tobramycin 3 mg/ml / Dexamethason 1 mg/ml für 14 Tage
jeweils als Augentropfen, 4-mal täglich ^a 1 Tropfen		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prostaglandinanaloga ▪ intravitreale VEGF-Inhibitoren ▪ Operationen am zu operierenden Auge (inklusive Laseroperation) ≤ 3 Monate vor Studienbeginn 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Antibiotika ▪ systemische Antibiotika zur Prophylaxe ▪ topische oder systemische Kortikosteroide 		
a. zu den Uhrzeiten 8:00, 13:00, 18:00 und 23:00 Uhr, jeweils ± 30 Minuten		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Studiendesign

Bei der Studie LEADER-7 handelt es sich um eine randomisierte, endpunkterheberverblindete Studie, in der Levofloxacin/Dexamethason mit der Fixkombination Tobramycin/Dexamethason verglichen wird.

In die Studie waren Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren nach einer komplikationslos verlaufenen Operation der senilen oder präsenilen Katarakt (Grauer Star) eingeschlossen. Die Operationsmethode sollte bei allen Patientinnen und Patienten eine Phakoemulsifikation sein. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Augenerkrankungen (z. B. Blepharitis, Konjunktivitis oder diabetische Retinopathie) sowie mit systemischen Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes oder Sklerodermie mit starker Beteiligung der Augen).

Gemäß verschiedener Leitlinien [6,7] soll bei Kataraktoperationen standardmäßig präoperativ eine antiseptische Behandlung (z. B. mit Povidon-Iod) durchgeführt werden. Inwieweit eine solche Behandlung im Vorfeld der Kataraktoperation in der Studie LEADER-7 erfolgt ist, geht aus den Angaben in Modul 4 A und dem Studienprotokoll nicht hervor.

Insgesamt wurden 808 Patientinnen und Patienten unmittelbar nach der Kataraktoperation im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Levofloxacin/Dexamethason für 7 Tage gefolgt von Dexamethason als Monotherapie für weitere 7 Tage oder einer Behandlung mit Tobramycin/Dexamethason für 14 Tage randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentren.

20 der 808 (ca. 2,5 %) Patientinnen und Patienten erhielten nach der Randomisierung keine Behandlung mit der Studienmedikation. Der hauptsächliche Grund hierfür war, dass die Patientinnen und Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurücknahmen (6 von 8 [75 %] Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 8 von 12 [67 %] Patientinnen und Patienten im Kontrollarm).

Die Gabe von Levofloxacin/Dexamethason und Tobramycin/Dexamethason erfolgte in der Studie LEADER-7 zu festen Uhrzeiten alle 5 Stunden (jeweils \pm 30 Minuten) mit einer Unterbrechung von 23 Uhr bis 8 Uhr. Für Levofloxacin/Dexamethason weicht dies insofern von der Fachinformation [8] ab, als die Fixkombination alle 6 Stunden verabreicht werden soll. Für Tobramycin/Dexamethason ist laut der Fachinformation [9] eine Dosiserhöhung auf 1 Tropfen alle 2 Stunden während der Wachphasen in den ersten 24 bis 48 Stunden sowie die Reduktion der Anwendungsfrequenz in Abhängigkeit von der Verbesserung der klinischen Symptome möglich. Inwieweit dies in der Studie LEADER-7 erlaubt war, geht nicht aus dem Studienprotokoll hervor. Insgesamt werden die beschriebenen Abweichungen allerdings als nicht so schwerwiegend eingeschätzt, sodass sich daraus keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben.

Primärer Endpunkt der Studie war das Ausbleiben von Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Anmerkungen zum Studiendesign

Notwendigkeit der postoperativen antibiotischen Prophylaxe bei allen Patientinnen und Patienten unklar

In der Studie LEADER-7 erhielten alle Patientinnen und Patienten nach der komplikationslos verlaufenen Kataraktoperation eine topische Antibiotikatherapie. Es ist fraglich, ob bei allen Patientinnen und Patienten in der Studie eine postoperative antibiotische Prophylaxe-Therapie angezeigt war, zumal etwa 80 % der Patientinnen und Patienten während der Operation ein intrakamerales Antibiotikum erhielten.

Der pU merkt an, dass nur wenig aktuelle Evidenz zur postoperativen antibiotischen Prophylaxe verfügbar sei. Aus seiner Sicht gehe aus anerkannten Empfehlungen und Leitlinien aber hervor, dass Patientinnen und Patienten mit einem besonderen Risiko für Infektionen eine postoperative antibiotische Prophylaxe benötigten, wobei eine genaue Quantifizierung dieser Patientenpopulation nicht möglich sei.

Für die Patientenpopulation der Studie LEADER-7 ergibt sich aus Sicht des pU die Notwendigkeit der postoperativen antibiotischen Prophylaxe aus dem hohen Alter (43 % waren mindestens 75 Jahre alt), dem männlichen Geschlecht (ca. 40 %) sowie den Begleiterkrankungen Diabetes mellitus (ca. 17 %) und Hypertonie (ca. 57 %) der Patientinnen und Patienten.

Insgesamt sind die Einschlusskriterien der Studie LEADER-7 nicht darauf ausgelegt, Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für beispielsweise eine Endophthalmitis zu untersuchen, zumal Patientinnen und Patienten mit Komplikationen bei der Kataraktoperation ausgeschlossen waren.

Laut Leitlinien können postoperative prophylaktische Antibiotikatherapien eine Option zur Reduzierung von Infektionen darstellen, insbesondere wenn Risikofaktoren für eine Endophthalmitis vorliegen (bspw. intraoperative Ruptur der hinteren Kapsel, Glaskörperverlust, Tränenwegsobstruktion, aktive Blepharitis, Immundefizienz, Alter und männliches Geschlecht) [6,7,10,11]. Konkrete Kriterien, nach denen für oder gegen den Einsatz von topischen Antibiotika entschieden wird, werden in den Leitlinien jedoch nicht explizit genannt. Vielmehr wird kritisch diskutiert, welchen Stellenwert die postoperative topische Antibiotikagabe bspw. zusätzlich zu einer bereits während der Operation erfolgten intrakameralen Antibiotikagabe aufweist. Auch wird in den Leitlinien auf das ansteigende Risiko von Antibiotika-Resistenzen hingewiesen [6].

Zusammenfassend ist unklar, ob bei allen Patientinnen und Patienten in der Studie LEADER-7 eine postoperative antibiotische Prophylaxe-Therapie angezeigt war. Allerdings lassen sich aus den vorliegenden Leitlinien auch keine klaren Kriterien für oder gegen eine prophylaktische Gabe ableiten. Daher wird die Eignung der Studie LEADER-7 nicht grundsätzlich infrage gestellt. Die Aussagesicherheit der Studie LEADER-7 ist jedoch schon allein aus diesem Grund eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.4.3).

Anschluss therapie mit Levofloxacin/Dexamethason im Interventionsarm der Studie

Laut Fachinformation [8] wird nach Abschluss einer 1-wöchigen Therapie mit Levofloxacin/Dexamethason eine erneute Begutachtung der Patientin / des Patienten empfohlen, um die Notwendigkeit der weiteren Verabreichung von Kortikosteroid-Augentropfen als Monotherapie zu beurteilen. Die Behandlungsdauer kann dabei von den Risikofaktoren der Patientin / des Patienten und dem Operationsergebnis abhängen und muss von der Ärztin / dem Arzt nach der Untersuchung mit einem Spaltlampenmikroskop und in Abhängigkeit vom Schweregrad des Krankheitsbildes festgelegt werden.

Aus den Angaben in Modul 4 A und dem Studienprotokoll geht nicht hervor, dass eine solche erneute Begutachtung der Patientinnen und Patienten in der Studie LEADER-7 erfolgt ist. Vielmehr erhielten alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Dexamethason als Monotherapie für weitere 7 Tage. Diese potenzielle Abweichung von der Fachinformation führt nicht zum Ausschluss der Studie, fließt jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt 2.4.3).

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Levofloxacin/ Dexamethason N ^a = 395	Tobramycin/ Dexamethason N ^a = 393
LEADER-7		
Alter [Jahre], MW (SD)	72 (9)	72 (9)
Geschlecht [w / m], %	58 / 42	61 / 39
Herkunft, n (%)		
kaukasisch	393 (99,5)	391 (99,5)
asiatisch	1 (0,3)	1 (0,3)
amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,3)	0 (0)
hawaiianisch oder andere pazifische Insulaner	0 (0)	1 (0,3)
Begleiterkrankungen gesamt, n (%)	338 (85,6)	321 (81,7)
Hypertonie	224 (56,7)	226 (57,5)
Diabetes mellitus	67 (17,0)	68 (17,3)
Hypercholesterinämie	56 (14,2)	64 (16,3)
Herzerkrankungen	47 (11,9)	66 (16,8)
Osteoporose	26 (6,6)	22 (5,6)
Hypothyreose	35 (8,9)	28 (7,1)
Entzündungsanzeichen in der Vorderkammer ^b , n (%)		
Zellen in der Vorderkammer	0 (0)	0 (0)
Flare (Tyndall-Effekt)	0 (0)	0 (0)
Konjunktivale Hyperämie ^b , n (%)		
Leicht	13 (3,3)	14 (3,6)
Mittelschwer	0 (0)	1 (0,3)
Intraokulardruck ^b [mmHg], Median (Min; Max)		
zu operierendes Auge	15 (8; 23)	15 (10; 23)
nicht zu operierendes Auge	15 (8; 23)	15 (10; 23)
Sehschärfe ^{b, c} [dezimal], Median (Min; Max)		
zu operierendes Auge	0,40 (0,00; 2,00)	0,40 (0,00; 3,03)
nicht zu operierendes Auge	0,80 (0,25; 2,00)	0,70 (0,25; 2,00)
Art der Operation, n (%)		
Phakoemulsifikation	395 (100)	393 (100)
Intrakamerales Antibiotikum, n (%)		
ja	316 (80,0)	315 (80,2)
nein	79 (20,0)	78 (19,9)
Operationsdauer [Minuten], Median (Min; Max)	15 (5; 53)	15 (5; 52)
Therapieabbruch, n (%)	7 (1,8 ^d)	5 (1,3 ^d)
Studienabbruch, n (%)	6 (1,5 ^d)	2 (0,5 ^d)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Levofloxacin/ Dexamethason N ^a = 395	Tobramycin/ Dexamethason N ^a = 393
a. Anzahl behandelter Patientinnen und Patienten		
b. vor der Kataraktoperation beim Screening erhoben		
c. Quotient aus dem Abstand zur Sehprobentafel und der Größe der kleinsten für die Patientin / den Patienten lesbaren Linie; Ein Wert von 1,0 entspricht einer Sehschärfe von 100 %.		
d. eigene Berechnung		
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl behandelter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Charakteristika der Studienpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 72 Jahre alt und zu etwa 60 % weiblich. Bei allen Patientinnen und Patienten war die Phakoemulsifikation die Operationsmethode und etwa 80 % der Patientinnen und Patienten erhielten ein intrakamerales Antibiotikum.

Bei allen Patientinnen und Patienten in der Studie verlief die Kataraktoperation in Übereinstimmung mit dem Einschlusskriterium komplikationslos. Zudem waren ausschließlich Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre in die Studie eingeschlossen. Daher können auf Basis dieser Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre oder mit Komplikationen während des Operationsverlaufs getroffen werden.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
LEADER-7	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie LEADER-7 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch die fehlende Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie der behandelnden Personen ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass alle Kataraktoperationen mittels Phakoemulsifikation erfolgten, welche in Deutschland ein weit verbreitetes Operationsverfahren sei. Gleichzeitig stelle die in der Studie erfolgte postoperative topische Nachbehandlung mit Antibiotikum und Kortikosteroid in Form von Augentropfen den deutschen Versorgungsstandard zur Prävention und Behandlung von Entzündungen und zur Prophylaxe von Infektionen nach Kataraktoperationen dar. Die Ergebnisse der Studie LEADER-7 lassen sich aus Sicht des pU vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Endophthalmitis
 - Jucken / Brennen, erhoben als Einzelitem des okularen Symptom-Gesamtscores (Total ocular Symptom Score, TOSS)
 - Rötung der Bindehaut, erhoben als Einzelitem des TOSS
 - Tränenbildung, erhoben als Einzelitem des TOSS
 - okulärer Schmerz / Diskomfort, erhoben anhand des okularen Schmerz- / Diskomfort-Scores
 - Abnahme der Sehschärfe, erhoben mit der Snellen- oder Early-Treatment-of-Diabetic-Retinopathy-Study(ETDRS)-Tafel gemäß lokaler klinischer Praxis
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Endophthalmitis	Jucken / Brennen ^a	Rötung der Bindehaut ^a	Tränenbildung ^a	Okularer Schmerz / Diskomfort	Abnahme der Sehschärfe ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
LEADER-7	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	nein ^d
<p>a. als Einzelitem des TOSS erhoben b. im Dossier des pU in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt c. Endpunkt nicht erhoben d. Es wurden keine spezifischen UEs identifiziert.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOSS: okulärer Symptom-Gesamtscore; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

Patientenberichtete Endpunkte

Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut und Tränenbildung

In der Studie LEADER-7 wurde die patientenberichtete okuläre Symptomatik mit dem Instrument TOSS erhoben. Der TOSS umfasst die patientenberichtete Beurteilung von 3 okularen Symptomen: Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut und Tränenbildung. Das Auftreten und die Schwere jedes Symptoms wurde von der Patientin / dem Patienten an den Tagen 4, 8 und 15 der Studie mit einem Score von 0 bis 3 Punkten bewertet (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer). Die Frage, die den Patientinnen und Patienten zur Erfassung ihrer Symptomatik gestellt wird, beinhaltet nicht, welcher Zeitraum von den Patientinnen und Patienten bei der Beantwortung der Frage betrachtet werden sollte. Aufgrund der engmaschigen Erhebung jeweils im Abstand von wenigen Tagen wird nicht davon ausgegangen, dass dies im vorliegenden Fall einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Auswertung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem Gesamtscore des TOSS von 0 (d. h. Symptombefreiheit von allen 3 Symptomen) heran. Der pU legt keine Quellen vor, denen sich die Entwicklung und die Validität des TOSS entnehmen lässt. Allerdings sind die erhobenen einzelnen Symptome patientenrelevant und augenscheinlich.

Zusätzlich zu den Auswertungen zum Gesamtscore stellt der pU in Modul 4 A zu den 3 okularen Einzelsymptomen jeweils Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Symptomen vor. Abweichend vom Vorgehen des pU werden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Okularer Schmerz / Diskomfort

Der okulare Schmerz- / Diskomfort-Score ist eine patientenberichtete Beurteilung von okularen Schmerzen und Beschwerden. Die Patientin / der Patient beurteilte den Schweregrad der Symptome an den Tagen 4, 8 und 15 der Studie mit einem Score von 0 bis 3 Punkten (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer).

Der pU macht keine Angabe, welche konkrete Frage den Patientinnen und Patienten gestellt wurde und welcher Zeitraum von den Patientinnen und Patienten bei der Beantwortung der Frage betrachtet werden sollte. Ungeachtet dessen, wird der Endpunkt als patientenrelevant und auf Basis der vorliegenden Informationen in der vorliegenden Situation als hinreichend interpretierbar eingeschätzt. Daher wird der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

In der Studie LEADER-7 wurde auch die lokale Verträglichkeit anhand einer 4-stufigen Skala durch die Patientin / den Patienten selbst bewertet. Mit dem Endpunkt der lokalen Verträglichkeit wurde die allgemeine Verträglichkeit sowie die 3 einzelnen UEs Brennen, Stechen und verschwommenes Sehen beurteilt.

Die genannten UEs überschneiden sich teilweise mit den Symptomen, die bereits mit dem TOSS erhoben werden. Zudem liegen keine Informationen dazu vor, wie die konkrete Erhebung mit Bezug auf die lokale Verträglichkeit, beispielsweise durch einen zeitlichen Bezug zur Applikation, erfolgt ist. Daher werden die Endpunkte zur lokalen Verträglichkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Ungeachtet dessen sind zu keinem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede aufgetreten.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität	Endophthalmitis	Jucken / Brennen ^a	Rötung der Bindehaut ^a	Tränenbildung ^a	Okularer Schmerz / Diskomfort	Abnahme der Sehschärfe ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs	
LEADER-7	N	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	- ^d	N	H ^c	-
a. als Einzelitem des TOSS erhoben b. im Dossier des pU in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt c. fehlende Verblindung (Patientin / Patient) bei subjektiver Endpunkterhebung d. Endpunkt nicht erhoben H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOSS: okularer Symptom-Gesamtscore; UE: unerwünschtes Ereignis													

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität und Endophthalmitis als niedrig angesehen. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Für die Ergebnisse des Endpunkts SUEs wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial übergreifend für die Ergebnisse aller UE-Endpunkte wegen fehlender Verblindung der Patientinnen und Patienten als hoch bewertet.

Die Ergebnisse der Endpunkte Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut, Tränenbildung, okularer Schmerz / Diskomfort, Abnahme der Sehschärfe und Abbruch wegen UEs werden aufgrund von fehlender Verblindung der Patientinnen und Patienten bei subjektiver Endpunkterhebung als potenziell hochverzerrt eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Levofloxacin/Dexamethason mit Tobramycin/Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Levofloxacin/ Dexamethason		Tobramycin/ Dexamethason		Levofloxacin/ Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
LEADER-7					
Mortalität					
Gesamtmortalität	395	1 (0,3)	393	0 (0)	2,98 [0,12; 73,05]; 0,516
Morbidität					
Endophthalmitis	395	0 (0)	393	0 (0)	–
Jucken / Brennen (Symptomfreiheit) ^b					
Tag 4	393	350 (89,1)	393	339 (86,3)	1,03 [0,98; 1,09]; 0,248
Tag 8	391	350 (89,5)	393	339 (86,3)	1,04 [0,99; 1,09]; 0,212
Tag 15	389	360 (92,5)	391	360 (92,1)	1,01 [0,97; 1,05]; 0,869
Rötung der Bindehaut (Symptomfreiheit) ^b					
Tag 4	393	359 (91,3)	393	344 (87,5)	1,04 [0,99; 1,10]; 0,084
Tag 8	391	364 (93,1)	393	374 (95,2)	0,98 [0,94; 1,01]; 0,248
Tag 15	389	372 (95,6)	391	373 (95,4)	1,00 [0,97; 1,03]; 0,919
Tränenbildung (Symptomfreiheit) ^b					
Tag 4	393	360 (91,6)	393	363 (92,4)	0,99 [0,95; 1,03]; 0,753
Tag 8	391	366 (93,6)	393	371 (94,4)	0,99 [0,96; 1,03]; 0,683
Tag 15	389	373 (95,9)	391	381 (97,4)	0,98 [0,96; 1,01]; 0,248
okularer Schmerz / Diskomfort (Symptomfreiheit) ^c					
Tag 4	395	360 (91,1)	393	361 (91,9)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,794
Tag 8	395	366 (92,7)	393	366 (93,1)	0,99 [0,96; 1,03]; 0,859
Tag 15	395	377 (95,4)	393	373 (94,9)	1,01 [0,97; 1,04]; 0,794
Abnahme der Sehschärfe ^d	389	5 (1,3)	391	11 (2,8)	0,46 [0,16; 1,30]; 0,144
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	395	56 (14,2)	393	51 (13,0)	–
SUEs	395	4 (1,0)	393	2 (0,5)	1,99 [0,37; 10,8]; 0,533
Abbruch wegen UEs	395	4 (1,0)	393	3 (0,8)	1,33 [0,30; 5,89]; 0,794
a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [12]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.					
b. als Einzelitem des TOSS erhoben; ohne Ersetzung fehlender Werte					
c. mit Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Methode					
d. Bei 9 (2,3 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 8 (2,1 %) im Vergleichsarm hat sich die Sehschärfe nicht verändert.					

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Levofloxacin/ Dexamethason		Tobramycin/ Dexamethason		Levofloxacin/ Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOSS: okularer Symptom-Gesamtscore; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Die Begründung hierfür ist, dass unklar ist, ob bei allen Patientinnen und Patienten der Studie LEADER-7 eine postoperative antibiotische Therapie angezeigt war (siehe Abschnitt 2.3.2). Zudem ist unklar, ob die im Interventionsarm bei der gesamten Patientenpopulation durchgeführte 7-tägige Dexamethason-Monotherapie im Anschluss an die Levofloxacin/Dexamethason-Gabe für alle Patientinnen und Patienten indiziert war. Ferner fehlen Angaben, ob eine präoperative antiseptische Behandlung bei allen Patientinnen und Patienten erfolgte. Darüber hinaus wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der eingeschlossenen Endpunkte (ausgenommen Gesamtmortalität, Endophthalmitis und SUEs) als hoch eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Endophthalmitis

Operationalisierung

Der Endpunkt Endophthalmitis wurde an den Tagen 4, 8 und 15 der Studie erfasst. Die Diagnose einer Endophthalmitis basierte auf einer klinischen Beurteilung von Symptomen wie geschwollenen Augenlidern, Augenschmerzen, Bindehauthyperämie, verminderter Sehschärfe und Glaskörpertrübungen mittels Spaltlampenuntersuchung sowie auf der mikrobiologischen Testung von Bindehaut- oder Hornhautabstrichen.

Ergebnis

Es trat keine Endophthalmitis während der Studie auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet. Als Begründung führt der pU eine Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer durch die Gabe von Levofloxacin/Dexamethason und die aus seiner Sicht damit verbundenen klinischen Vorteile und reduzierte Risiken für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen an.

Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut und Tränenbildung (jeweils als Symptomfreiheit betrachtet)

Für die Endpunkte Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut und Tränenbildung (jeweils als Symptomfreiheit betrachtet) zeigen sich zu keinem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als der pU diese Endpunkte nicht separat heranzieht. Auf Basis des TOSS (okularer Symptom-Gesamtscore der 3 Symptome) sieht der pU einen Zusatznutzen jedoch ebenfalls als nicht belegt an.

Okularer Schmerz / Diskomfort (Symptomfreiheit)

Für den Endpunkt okularer Schmerz / Diskomfort (Symptomfreiheit) zeigt sich zu keinem Erhebungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abnahme der Sehschärfe

Für den Endpunkt Abnahme der Sehschärfe zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie LEADER-7 wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Einzelsymptome Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut sowie Tränenbildung (jeweils als Symptomfreiheit betrachtet) liegen keine Subgruppenanalysen vor. Für die restlichen Endpunkte wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Alter oder das Geschlecht identifiziert.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes ^a
Mortalität		
Gesamt mortalität	0,3 % vs. 0 % 2,98 [0,12; 73,05]; p = 0,516	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Endophthalmitis	0 % vs. 0 % –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Jucken / Brennen (Symptombefreiheit) Tag 4	89,1 % vs. 86,3 % 1,03 [0,98; 1,09]; p = 0,248	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Tag 8	89,5 % vs. 86,3 % 1,04 [0,99; 1,09]; p = 0,212	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Tag 15	92,5 % vs. 92,1 % 1,01 [0,97; 1,05]; p = 0,869	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rötung der Bindehaut (Symptombefreiheit) Tag 4	91,3 % vs. 87,5 % 1,04 [0,99; 1,10]; p = 0,084	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Tag 8	93,1 % vs. 95,2 % 0,98 [0,94; 1,01]; p = 0,248	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Tag 15	95,6 % vs. 95,4 % 1,00 [0,97; 1,03]; p = 0,919	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Tränenbildung (Symptombefreiheit) Tag 4	91,6 % vs. 92,4 % 0,99 [0,95; 1,03]; p = 753	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Tag 8	93,6 % vs. 94,4 % 0,99 [0,96; 1,03]; p = 0,683	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Tag 15	95,9 % vs. 97,4 % 0,98 [0,96; 1,01]; p = 0,248	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes^a
okularer Schmerz / Diskomfort (Symptomfreiheit) Tag 4	91,1 % vs. 91,9 % 0,99 [0,95; 1,04]; p = 0,794	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Tag 8	92,7 % vs. 93,1 % 0,99 [0,96; 1,03]; p = 0,859	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Tag 15	95,4 % vs. 94,9 % 1,01 [0,97; 1,04]; p = 0,794	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abnahme der Sehschärfe	1,3 % vs. 2,8 % 0,46 [0,16; 1,30]; p = 0,144	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	1,0 % vs. 0,5 % 1,99 [0,37; 10,8]; p = 0,533	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,0 % vs. 0,8 % 1,33 [0,30; 5,89]; p = 0,794	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason gegenüber Tobramycin/Dexamethason.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Levofloxacin/Dexamethason ableitet. Dies begründet der pU mit der Reduktion der konjunktivalen Hyperämien zum ersten der 3 Erhebungszeitpunkte bei Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus. Anstelle dieses von Prüferärztinnen und Prüferärzten bewerteten Endpunkts wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt Rötung der Bindehaut betrachtet, der als Einzelitem des TOSS erhoben wurde und auf einer Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten beruht.

Als weitere Begründung für die Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens verweist der pU neben einer Verkürzung der antibiotischen sowie der gesamten Behandlungsdauer insbesondere auf die Betrachtung der Resistenzsituation. Hierzu zieht der pU überwiegend in-vitro-Daten zur Resistenzentwicklung heran, wertet diese allerdings nicht systematisch aus.

In seiner Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich der pU auf die dynamische Resistenzsituation in der Ophthalmologie, die aus seiner Sicht eine ausreichende Auswahl von Antibiotika benötige. Aufgrund des breiten Wirksamkeitsprofils misst der pU Levofloxacin hierbei eine besondere Bedeutung zu. Diese Aussagen sind allerdings nicht relevant für die Fragestellung der frühen Nutzenbewertung, sondern für die der Zulassung. Schließlich ist auch zu erwarten, dass sich relevante Unterschiede in der Resistenz auch im Auftreten von okularen Infektionen widerspiegeln.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Levofloxacin/Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin^c , Gentamicin, Neomycin ^c) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z. B. Rimexolon, Dexamethason , Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und / oder NSAID z. B. Diclofenac, Nefafenac, Indometacin, Ketorolac	Zusatznutzen nicht belegt ^d
<p>a. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass im Zuge der Kataraktoperation eine präoperative antiseptische Behandlung (z. B. mit Povidon-Iod) vorgenommen wird und im vorliegenden Anwendungsgebiet eine antibiotische Therapie angezeigt ist. Eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Kataraktoperation ist nicht grundsätzlich angezeigt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>c. nur in fixer Kombination mit Dexamethason</p> <p>d. In die Studie LEADER-7 wurden nur Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren nach komplikationsloser Kataraktoperation mittels Phakoemulsifikation eingeschlossen. Daher können aus der Studie keine Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 40 Jahren oder mit Komplikationen bei der Kataraktoperation getroffen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAID: nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des Katarakt, einschließlich der Kataraktoperation stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Fachinformation ist Levofloxacin/Dexamethason indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten [8].

Gemäß den Angaben des G-BA wird davon ausgegangen, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet eine antibiotische Therapie angezeigt ist. Eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Katarakt-Operation ist nicht grundsätzlich angezeigt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für die postoperative Prävention und Behandlung von Entzündungen sowie die Prävention von Infektionen. Dazu zählen laut pU beispielsweise effektivere Breitbandantibiotika, die mehr potenzielle Erreger erfassen, sowie die Umstellung auf neuere Antibiotika, um Resistenzen gegenüber älteren Antibiotika zu umgehen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 16 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 16: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Untergrenze	Obergrenze
1	Anzahl stationärer Kataraktoperationen im Jahr 2018	-	122 697
2	Anteil stationärer Kataraktoperationen an allen Kataraktoperationen	-	11 %
3	Anzahl ambulanter und stationärer Kataraktoperationen	864 479 ^a	1 115 427 ^{a, b}
4	GKV-Anteil	87,84 %	
5	Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	759 358	979 791

a. Die Untergrenze basiert auf Angaben für das Jahr 2017, die Obergrenze für das Jahr 2018.
b. Die Hochrechnung ergibt sich aus der Anzahl in Schritt 1 und der Multiplikation mit dem Faktor 1/0,11.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation legt der pU 2 Berechnungsansätze dar, um eine Spanne für die GKV-Zielpopulation zu liefern. In diesem Zusammenhang trifft er die Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten – mit und ohne Risikofaktoren – nach erfolgter Kataraktoperation zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Infektionen infrage kommen und demnach der GKV-Zielpopulation zuzuordnen sind.

Der pU weist darauf hin, dass der erste Berechnungsansatz (Obergrenze) zur Herleitung der Zielpopulation auf den Beschluss des G-BA zu dem Wirkstoff Bromfenac aus dem Jahr 2012 (postoperative Augenentzündung nach Kataraktextraktion bei Erwachsenen) basiert [14].

Schritt 1: Anzahl stationärer Kataraktoperationen im Jahr 2018

Zur Ermittlung der Obergrenze legt der pU zunächst eine Anzahl von 122 697 stationären Kataraktoperationen für das Jahr 2018 zugrunde. Diese Angabe entnimmt er einer Statistik der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu diagnosebezogenen Fallgruppen, in der die Anzahl der Operationen und Prozeduren von vollstationären Patientinnen und Patienten berichtet wird [15].

Dabei werden folgende Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) berücksichtigt:

- 5-143 Intrakapsuläre Extraktion der Linse
- 5-144 Extrakapsuläre Extraktion der Linse
- 5-145 Andere Linsenextraktionen

Schritt 2: Anteil stationärer Kataraktoperationen, an allen Kataraktoperationen

Aus einer Publikation von Wenzel et al. (2016), entnimmt der pU, dass im Jahr 2016 der Anteil stationärer Kataraktoperationen an allen Kataraktoperationen bei 11 % lag. Diese Angabe entstammt einer Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation, interventionelle und refraktive Chirurgie, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. und dem Bundesverband Deutscher Ophthalmochirurgen e. V. [16]. Bei der Umfrage handelt es sich um Angaben von 761 deutschen Ophthalmochirurgen aus 297 Operationszentren. Aus der Publikation ist zu entnehmen, dass in der Umfrage 387 038 Kataraktoperationen (ambulant + stationär) erfasst wurden, von denen 42 384 (11 %) stationär erfolgten.

Schritt 3: Anzahl ambulanter und stationärer Kataraktoperationen

Für die Obergrenze multipliziert der pU die Anzahl der stationären Kataraktoperationen aus Schritt 1 mit dem Kehrwert aus Schritt 2 (1 / 11 %) und ermittelt eine Anzahl von insgesamt 1 115 427 ambulanten und stationären Kataraktoperationen.

Für die Untergrenze legt der pU einen weiteren Berechnungsansatz zugrunde, welcher auf den Angaben der offiziellen statistischen Datenbank Eurostat basiert [17]. In der Eurostat-Datenbank werden Meldedaten der europäischen Mitgliedsstaaten im Hinblick auf

Krankenhausaktivitäten erfasst und ausgewertet. Kataraktoperationen werden dabei auf Basis der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, klinische Modifikation (ICD-9-CM) Diagnosen erfasst [18]. Für das Jahr 2017 legt der pU für Deutschland eine Anzahl von 864 479 ambulanten und stationären Kataraktoperationen zugrunde.

Demnach ergibt sich laut pU eine Spanne von insgesamt 864 479 bis 1 115 427 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4 und 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 87,84 % (Schritt 4) [19,20]. Übertragen auf die Spanne in Schritt 3 ergibt sich eine Anzahl von 759 358 bis 979 791 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Schritt 5).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende methodische Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

Zu Schritt 2

Es ist der Publikation von Wenzel et al. (2016) nicht eindeutig zu entnehmen, auf welchen OPS-Codierungen die Aussage getroffen wird, dass 11 % aller Kataraktoperationen stationär erfolgen. Im Abgleich mit den Angaben aus der Eurostat-Datenbank ergibt sich für das Jahr 2018 ein Anteilswert von ca. 17 % [21]. Insgesamt bleibt der vorliegende Rechenschritt daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 3

In Bezug auf die Untergrenze liegen in der vom pU gelieferten Quelle keine eindeutigen Angaben dazu vor, wie die Kataraktoperationen von der Eurostat-Datenbank definiert worden sind. Aus einer weiteren Quelle der Eurostat-Datenbank ist zu entnehmen, dass Kataraktoperationen durch die ICD-9-CM-Codierungen 13.1 bis 13.8 definiert worden sind, welche in Deutschland die OPS-Codierungen 5-142 bis 5-147 und 5-149 berücksichtigt [22]. Die Verwendung dieser Datenquelle lässt sich demnach nachvollziehen.

Der pU nimmt an, dass ein Anstieg der Katarakt-Operationen in Deutschland von 2011 bis 2017 vorliegt. Es ist darauf hinzuweisen, dass er diesen Anstieg im Rahmen der Herleitung für das Jahr 2021 nicht berücksichtigt.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass gemäß den Angaben des G-BA davon ausgegangen wird, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten infrage kommen, für die eine antibiotische Therapie angezeigt ist. Allerdings ist nicht grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten eine postoperative antibiotische Therapie angezeigt (weitere

Angaben hierzu finden sich in Abschnitt 2.3.2). Dies wird vom pU bei der Herleitung der Zielpopulation nicht thematisiert.

Abschließende Bewertung

Die Herleitung des pU umfasst eine in der Größenordnung plausible Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Kataraktoperationen in Deutschland.

Unter Berücksichtigung, dass eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Katarakt-Operation nicht grundsätzlich angezeigt ist, ist jedoch von einer niedrigeren Anzahl in der GKV-Zielpopulation auszugehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis von Angaben der Eurostat-Datenbank [17] aus den Jahren 2011 bis 2017 ermittelt der pU zunächst die Steigerungsrate von Kataraktoperationen pro Jahr und errechnet anschließend daraus eine jährliche mittlere Steigerungsrate von 2,10 %. Anschließend bildet der pU die Entwicklung der Kataraktoperationen in Deutschland von 2017 bis in das Jahr 2025 ab, indem er die Steigerungsrate auf jedes Jahr multipliziert. Für das Jahr 2025 ergibt sich demnach laut pU eine Anzahl an 1 021 129 Kataraktoperationen in Deutschland.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 17 in Verbindung mit Tabelle 18.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA bestimmt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin¹, Gentamicin, Neomycin¹) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z. B. Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und / oder NSAID z. B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac.

Vom pU berücksichtigte Therapien

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zu Levofloxacin/Dexamethason sowie zu den folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien:

¹ Nur in fixer Kombination mit Dexamethason

- Tobramycin/Dexamethason,
- Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Dexamethason,
- Dexamethason + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin,
- Nepafenac + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin,
- Ketorolac + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin.

Die Kombination aus Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Dexamethason wird nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Die Kostenangaben für weitere mögliche Kombinationstherapien fehlen. Im Folgenden werden nur die vom pU vorgelegten Kostenangaben bewertet.

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Kosten auf 1 operiertes Auge bei einer Kataraktoperation beziehen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [8,9,23-26].

Es ist darauf hinzuweisen, dass in der Fachinformation von Nepafenac zu entnehmen ist, dass abhängig von der Anweisung des Arztes die Anwendung auf die ersten 3 Wochen nach der Operation ausgedehnt werden kann [25]. Demnach können sich für die Obergrenze unter Berücksichtigung einer Spanne mehr Behandlungstage ergeben.

Für Ketorolac setzt der pU eine Behandlungsdauer von 23 bis 30 Tage an. Der Fachinformation ist jedoch zu entnehmen, dass die Behandlung 24 Stunden vor der Operation eingeleitet wird und 3 bis 4 Wochen fortgesetzt wird [24]. Demnach ergeben sich 22 bis 29 Behandlungstage.

Dies hat jedoch weder für Nepafenac noch für Ketorolac Auswirkungen auf die Höhe der Jahrestherapiekosten.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind mit weitestgehend nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [8,9,23-25].

Unter Berücksichtigung der Fachinformation von Nepafenac [25] kann abhängig von der Anweisung des Arztes ein höherer Verbrauch anfallen als vom pU ausgewiesen. Dies hat jedoch keine Konsequenz für den Gesamtverbrauch, da letztlich 1 Tropfflasche verbraucht wird.

Bei Dexamethason gibt der pU 2- bis 3-mal täglich 1 bis 2 Tropfen für 4 Wochen an [26]. Unter der Annahme des pU, dass 1 Tropfen 30 µl entspricht, ergibt sich ein Verbrauch von 1,68 bis 5,04 ml. Daraus leitet der pU eine Packung von 10 ml Augentropfen ab.

Allerdings liegt für Dexamethason ein Präparat vor, welches mit einem geringeren Verbrauch einhergeht [27]. Demnach ergibt sich bei einer Dosis von 1 Tropfen à 30 µl 3- bis 5-mal täglich und einer Behandlungsdauer von 2 Wochen ein Verbrauch von 1,26 bis 2,1 ml. Eine Packung mit 5 ml Augentropfen dieses Präparats wäre somit ausreichend.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Levofloxacin/Dexamethason geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2021, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben – unter Veranschlagung eines Mehrwertsteuersatzes von 19 % – korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2020 wieder.

Für Dexamethason steht ein Präparat zur Verfügung, welches mit 5 ml pro Tropfflasche wirtschaftlicher ist und einen geringeren Verwurf verursacht, als das vom pU zugrunde gelegte Präparat mit 10 ml.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU geht davon aus, dass regelhaft keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten von Levofloxacin/Dexamethason sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Tobramycin/Dexamethason, Nepafenac + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin und Ketorolac + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Dexamethason + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin sind in der Größenordnung plausibel, obwohl für Dexamethason ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung steht.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine quantitative Einschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils aufgrund der patientenindividuellen Therapie nicht möglich ist. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [8] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Levofloxacin/Dexamethason Augentropfenlösung ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Levofloxacin/Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin^c , Gentamicin, Neomycin ^c) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z. B. Rimexolon, Dexamethason , Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und / oder NSAID z. B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac	Zusatznutzen nicht belegt ^d
<p>a. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass im Zuge der Kataraktoperation eine präoperative antiseptische Behandlung (z. B. mit Povidon-Iod) vorgenommen wird und im vorliegenden Anwendungsgebiet eine antibiotische Therapie angezeigt ist. Eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Kataraktoperation ist nicht grundsätzlich angezeigt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>c. nur in fixer Kombination mit Dexamethason</p> <p>d. In die Studie LEADER-7 wurden nur Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren nach komplikationsloser Kataraktoperation mittels Phakoemulsifikation eingeschlossen. Daher können aus der Studie keine Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 40 Jahren oder mit Komplikationen bei der Kataraktoperation getroffen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAID: nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Levofloxacin/ Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen	759 358– 979 791	Die Herleitung des pU umfasst eine in der Größenordnung plausible Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Kataraktoperationen in Deutschland. Unter Berücksichtigung, dass eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Katarakt-Operation nicht grundsätzlich angezeigt ist, ist jedoch von einer niedrigeren Anzahl in der GKV-Zielpopulation auszugehen.
a. Angabe des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Levofloxacin/ Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen	20,02	0	0	20,02	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
zweckmäßige Vergleichstherapie ^b						Die Jahrestherapiekosten von Tobramycin/Dexamethason und Nepafenac + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin und Ketorolac + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten von Dexamethason + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin sind in der Größenordnung plausibel, obwohl für Dexamethason ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung steht.
Tobramycin/Dexamethason		15,38	0	0	15,38	
Dexamethason + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin		28,30	0	0	28,30	
Nepafenac + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin		42,16	0	0	42,16	
Ketorolac + Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Gramicidin		31,28	0	0	31,28	
<p>a. Angaben des pU b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin, Gentamicin, Neomycin) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z. B. Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednolatabonat und / oder NSAID z. B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Levofloxacin und Dexamethason wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Ducressa® mit Stand September 2020 übernommen.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Nach dem Eingriff wird alle 6 Stunden ein Tropfen in den Bindehautsack eingeträufelt. Die Behandlungsdauer beträgt 7 Tage. Es soll darauf geachtet werden, dass die Therapie nicht vorzeitig abgebrochen wird.

Wird eine Dosis vergessen, soll die Behandlung wie vorgesehen mit der nächsten Dosis fortgesetzt werden.

Nach Abschluss einer einwöchigen Therapie mit Ducressa Augentropfen wird eine erneute Begutachtung des Patienten empfohlen, um die Notwendigkeit der weiteren Verabreichung von Kortikosteroid-Augentropfen als Monotherapie zu beurteilen. Die Behandlungsdauer kann von den Risikofaktoren des Patienten und dem Operationsergebnis abhängen und muss vom Arzt nach der Untersuchung mit einem Spaltlampenmikroskop und in Abhängigkeit vom Schweregrad des Krankheitsbildes festgelegt werden. Eine Nachbehandlung mit Steroid-Augentropfen darf normalerweise zwei Wochen nicht überschreiten. Es soll jedoch darauf geachtet werden, dass die Therapie nicht vorzeitig abgebrochen wird.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ducressa wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Es liegen keine Studien vor.

Ducressa wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

Ducressa wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion nicht untersucht. Daher ist Ducressa bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Ein Tropfen soll in den lateralen Augenwinkel verabreicht werden, während am medialen Augenwinkel Druck ausgeübt wird, um den Abfluss der Tropfen zu verhindern.

Die Patienten sind anzuweisen, sich vor der Anwendung die Hände zu waschen und den Kontakt der Behältnisspitze mit dem Auge oder den umgebenden Strukturen zu vermeiden, da dies zu Verletzungen am Auge führen könnte.

Außerdem sind die Patienten darauf hinzuweisen, dass Augentropfen, die nicht ordnungsgemäß gehandhabt werden, mit Bakterien, die Augenzündungen verursachen, kontaminiert werden können. Kontaminierte Lösungen können zu ernsthaften Schäden am Auge mit nachfolgendem Verlust des Sehvermögens führen.

Ein nasolakrimaler Verschluss durch Kompression der Tränenkanäle kann die systemische Absorption verringern.

Im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Augentropfen sollen mindestens 15 Minuten zwischen den einzelnen Anwendungen liegen.

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Levofloxacin oder andere Chinolone, gegen Dexamethason oder andere Steroide oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile;*
- *Herpes simplex, Keratitis, Varizellen und andere Viruserkrankungen der Hornhaut und Bindehaut;*
- *Mykobakterielle Infektionen des Auges, die unter anderem durch säurefeste Bakterien wie *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* oder *Mycobacterium avium* verursacht werden;*
- *Pilzkrankungen der okulären Strukturen;*
- *Unbehandelte eitrige Augeninfektion.*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen auf das Auge:

Ducressa ist nur zur Verwendung am Auge bestimmt. Ducressa darf nicht subkonjunktival injiziert werden. Die Lösung darf nicht direkt in die Vorderkammer des Auges eingebracht werden.

Langfristiger Gebrauch kann eine Antibiotikaresistenz herbeiführen, die zu einer Überwucherung mit unempfindlichen Organismen, einschließlich Pilzen, führen kann. Im Falle einer Infektion sollte die Behandlung abgebrochen und eine alternative Therapie eingesetzt werden.

Wann immer es die klinische Einschätzung erfordert, sollte der Patient mit einer Vergrößerungshilfe untersucht werden, z. B. mit Spaltlampen-Biomikroskopie und gegebenenfalls mit Fluorescein-Färbung.

Eine längere Anwendung von topischen ophthalmischen Kortikosteroiden kann zu okulärer Hypertension/Glaukom führen. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, wenn Duressa für den empfohlenen Behandlungszeitraum (7 Tage) angewendet wird. In jedem Fall ist es ratsam, den Augeninnendruck häufig zu kontrollieren. Das Risiko einer kortikosteroidinduzierten Erhöhung des Augeninnendrucks ist bei prädisponierten Patienten (z. B. Diabetikern) erhöht.

Bei systemischer und topischer Anwendung von Kortikosteroiden kann es zu Sehstörungen kommen. Wenn bei einem Patienten Symptome wie verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, sollte die Überweisung an einen Augenarzt in Betracht gezogen werden, um mögliche Ursachen abzuklären, die mit Komplikationen bei der Kataraktoperation, der Entwicklung eines Glaukoms oder seltenen Krankheiten wie der zentral-serösen Chorioretinopathie (ZSKR) zusammenhängen können, über die nach Anwendung systemischer und topischer Kortikosteroide berichtet wurde.

Topische ophthalmische Kortikosteroide können die Wundheilung der Hornhaut verlangsamen. Auch topische okuläre NSAID sind für eine verlangsamte oder verzögerte Wundheilung bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von topischen okulären NSAID und Steroiden kann das Potenzial für Wundheilungsprobleme erhöhen.

Bei Erkrankungen, die eine Verdünnung der Hornhaut oder Sklera verursachen, ist bekannt, dass bei Anwendung topischer Kortikosteroide Perforationen auftreten.

Systemische Wirkung

Fluorchinolone konnten selbst nach einer einzigen Dosis mit Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung gebracht werden. Wenn eine allergische Reaktion auf Levofloxacin auftritt, muss das Medikament abgesetzt werden.

Unter systemischer Fluorchinolonthherapie, einschließlich Levofloxacin, können Sehnenentzündungen und -risse auftreten, insbesondere bei älteren Patienten und solchen, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Aus diesem Grund ist Vorsicht geboten und die Behandlung mit Duressa sollte bei den ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Cushing-Syndrom und/oder eine Nebennierensuppression können in Verbindung mit der systemischen Absorption von ophtalmischem Dexamethason nach einer intensiven oder langfristigen Behandlung von prädisponierten Patienten, einschließlich Kindern und Patienten, die mit CYP3A4 Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) behandelt wurden, auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung schrittweise beendet werden.

Wirkung auf das Immunsystem

Längere Anwendung kann durch Unterdrückung der Immunantwort zu Sekundärinfektionen des Auges (bakterielle, virale oder fungale Infektionen) oder einer Verzögerung der Heilung führen. Dies wurde im Allgemeinen innerhalb einer 2-wöchiger Behandlung beobachtet. Darüber hinaus können topische okuläre Kortikosteroide Anzeichen und Symptome von Augeninfektionen durch opportunistische Mikroorganismen fördern, verschlimmern oder verdecken. Diese Erkrankungen treten bei einer kurzfristigen Kortikosteroidbehandlung, wie sie für Duressa empfohlen wird, nur begrenzt auf.

Sonstige Bestandteile

Benzalkoniumchlorid:

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte daher bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Nach einer Kataraktoperation sollten Patienten während der gesamten Behandlungsdauer mit Duressa keine Kontaktlinsen tragen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da die maximalen Plasmakonzentrationen von Levofloxacin und Dexamethason nach okulärer Verabreichung mindestens 1000-mal niedriger sind als die nach oraler Standarddosierung festgestellten Konzentrationen, ist es unwahrscheinlich, dass klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zur systemischen Anwendung auftreten.

Die gleichzeitige Einnahme von Probenecid, Cimetidin oder Ciclosporin mit Levofloxacin veränderte einige pharmakokinetische Parameter von Levofloxacin, jedoch nicht in einem klinisch signifikanten Ausmaß.

Die gleichzeitige Anwendung topischer Steroide und topischer NSAID kann das Potenzial für Wundheilungsprobleme erhöhen.

CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu verstärkter Wirkung führt. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Kortikosteroid-Wirkungen überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dexamethason und Levofloxacin bei Schwangeren vor. Kortikosteroide passieren die Plazenta. Eine längere oder wiederholte Anwendung von Kortikosteroiden während der Schwangerschaft wurde mit einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung und niedrigerem Geburtsgewicht des Fötus sowie einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, vaskuläre Erkrankungen und Insulinresistenz im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht. Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft erhebliche Dosen von Kortikosteroiden erhielten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Hypoadrenalismus beobachtet werden.

In Tierstudien mit Kortikosteroiden wurden Reproduktionstoxizität und teratogene Wirkungen (einschließlich Gaumenspalten; siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) nachgewiesen.

Da eine relevante systemische Exposition nach Anwendung von Kortikosteroiden am Auge nicht ausgeschlossen werden kann, wird die Anwendung von Ducressa in der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate, nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen.

Stillzeit

Systemisch verabreichte Kortikosteroide und Levofloxacin gehen in die Muttermilch über. Es liegen keine Daten vor, die darauf schließen lassen, ob Dexamethason in signifikanten Mengen, die beim Säugling eine klinische Wirkung hervorrufen können, in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt wird oder die Behandlung mit Ducressa abgebrochen bzw. darauf verzichtet wird. Dabei sollte der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Nutzen der Behandlung der Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Systemisch verabreichte Kortikosteroide können die männliche und weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen, indem sie die hormonelle Sekretion von Hypothalamus und

Hypophyse sowie die Gametogenese in Testes und Ovar beeinflussen. Ob Dexamethason die menschliche Fruchtbarkeit nach okulärer Anwendung beeinträchtigt, ist nicht bekannt.

Levofloxacin hatte keinen negativen Einfluss auf die Fertilität von Ratten bei Expositionen, die deutlich über der maximalen Exposition des Menschen nach okulärer Verabreichung lagen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wie bei allen Augentropfen können vorübergehend verschwommenes Sehen oder andere Seheinschränkungen die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Wenn Verschwommensehen auftritt, darf der Patient nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

Überdosierung

Die Gesamtmenge an Levofloxacin und Dexamethason-21-Phosphat in einer Flasche Duressa ist zu gering, um nach einem unabsichtlichen Verschlucken toxische Wirkungen hervorzurufen.

Im Falle einer topischen Überdosierung sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei anhaltender Reizung sollten die Augen mit sterilem Wasser gespült werden.

Die Symptomatik bei versehentlicher oraler Einnahme ist nicht bekannt. Der Arzt kann eine Magenspülung oder Erbrechen in Erwägung ziehen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. NTC. An international, multicenter, randomized, blinded-assessor, parallel-group clinical study comparing eye drops of combined LEvofloxAcin + DEXamethasone foR 7 days followed by dexamethasone alone for an additional 7 days vs. tobramycin + dexamethasone for 14 days for the prevention and treatment of inflammation and prevention of infection associated with cataract surgery in adults – LEADER 7 [online]. [Zugriff: 12.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000286-36.
4. NTC. Levo-Dexa vs. Tobra+Dexa for Prevention and Treatment of Inflammation and Prevention of Infection in Cataract Surgery (LEADER7) [online]. 2020. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739528>.
5. Bandello F, Coassin M, Di Zazzo A et al. One week of levofloxacin plus dexamethasone eye drops for cataract surgery: an innovative and rational therapeutic strategy. Eye (Lond) 2020; 34(11): 2112-2122. <https://dx.doi.org/10.1038/s41433-020-0869-1>.
6. American Academy of Ophthalmology. Cataract in the Adult Eye Preferred Practice Pattern [online]. 2016. URL: <https://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/cataract-in-adult-eye-ppp-2016>.
7. Barry P, Cordovés L, Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions [online]. 2013. URL: <https://www.es CRS.org/downloads/Endophthalmitis-Guidelines.pdf>.
8. Santen Oy. Fachinformation Duressa 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung. Stand September 2020. 2020.
9. Novartis Pharma. Fachinformation TOBRADEX [online]. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation, interventionelle und refraktive Chirurgie. Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden [online]. 2005. URL: http://www.dgii.org/uploads/pdfs/LeitlinieEndophthalmitis_2005.pdf.

11. Canadian Ophthalmological Society. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for cataract surgery in the adult eye. Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie 2008; 43: S7-S33.
<https://dx.doi.org/10.3129/i08-133>.
12. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL:
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBv: Bromfenac [online]. 2012. URL:
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1853/2012-01-19_AM-RL-XII_Bromfenac_ZD.pdf.
15. Statistisches Bundesamt. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (Wohnort/Behandlungsort). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht [online]. 2020. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=52974414&nummer=662&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=63362137.
16. Wenzel M, Dick HB, Scharrer A et al. Ambulante und stationäre Intraokularchirurgie 2016 Ergebnisse der aktuellen Umfrage von DGII, DOG, BVA und BDOC. Ophthalmochirurgie 2017; (29): 185-194.
17. Eurostat. Surgical operations and procedures performed in hospitals by ICD-9-CM[hlth_co_proc2] [online]. 2020. URL:
https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/hlth_co_proc2/default/table?lang=en.
18. Eurostat. Health care activities (hlth_act) [online]. 2019. URL:
https://ec.europa.eu/eurostat/cache/metadata/en/hlth_act_esms.htm.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand [online]. 2020. URL:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
21. Eurostat. In Krankenhäusern durchgeführte chirurgische Eingriffe und Verfahren nach ICD-9-CM; [hlth_co_proc2] [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2021]. URL:
http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_co_proc2&lang=de.

22. Eurostat. Surgical Procedures (shortlist); Definitions [online]. 2020 [Zugriff: 11.02.21]. URL: https://ec.europa.eu/eurostat/cache/metadata/Annexes/hlth_act_esms_an1.pdf.
23. Infectopharm. Fachinformation Polyspectran Tropfen [online]. 2019. URL: <https://infectopharm-docs.com/docs/fi-polyspectran-tropfen.pdf>.
24. Micro Labs. Fachinformation Ketorolac Micro Labs 5 mg/ml Augentropfen, Lösung [online]. 2019. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Ketorolac-Micro-Labs-5-mg-ml-Augentropfen-Loesung_1081498/.
25. Novartis Pharma. Fachinformation NEVANAC 1 mg/ml Augentropfensuspension [online]. 2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Dr. Winzer Pharma. Fachinformation DEXA OPHTAL [online]. 2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Ursapharm. Dexapos COMOD 1,0 mg/ml Augentropfen [online]. 2017 [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Levofloxacin/Dexamethason N = 395	Tobramycin/Dexamethason N = 393
LEADER-7		
Gesamtrate UEs	56 (14,2)	51 (13,0)
Augenerkrankungen	34 (8,6)	40 (10,2)
Hornhautödem	13 (3,3)	19 (4,8)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (2,8)	4 (1,0)
Kopfschmerzen	10 (2,5)	3 (0,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. Der pU macht in Modul 4 A keine Angabe nach welcher MedDRA-Version die Nebenwirkungen codiert wurden. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde aus Modul 4 A ohne Anpassung übernommen.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Levofloxacin/Dexamethason N = 395	Tobramycin/Dexamethason N = 393
LEADER-7		
Gesamtrate SUEs^b	4 (1,0)	2 (0,5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Levofloxacin/Dexamethason N = 395	Tobramycin/Dexamethason N = 393
LEADER-7		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	4 (1,0)	3 (0,8)
Herzerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Augenerkrankungen	2 (0,5)	2 (0,5)
Keratitis	0 (0)	1 (0,3)
Erhöhter Augeninnendruck	0 (0)	1 (0,3)
Retinaablösung	1 (0,3)	0 (0)
Uveitis	1 (0,3)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	1 (0,3)
Sturz	0 (0)	1 (0,3)
Humerusfraktur	0 (0)	1 (0,3)
Hyphäma	1 (0,3)	0 (0)
<p>a. Der pU macht in Modul 4A keine Angabe nach welcher MedDRA-Version die Nebenwirkungen codiert wurden. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde aus Modul 4 A ohne Anpassung übernommen. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Claessens, Daniela	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?