

IQWiG-Berichte – Nr. 263

**Aflibercept (neues
Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-32
Version: 1.0
Stand: 11.12.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.09.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-32

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Daniela Claessens, Augenärztliche Gemeinschaftspraxis, Köln

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 Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anette ten Haaf
- Katharina Biester
- Catharina Brockhaus
- Andreas Gerber-Grote
- Susanne Haag
- Tatjana Hermanns
- Petra Kohlepp
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Aflibercept, Makulaödem, Nutzenbewertung

Keywords: Aflibercept, Macular Edema, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii
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	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	11
2.3 Fragestellung 1: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	12
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.3.2.1 Ergebnisse.....	27
2.3.2.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	37
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	37
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	39
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	39
2.4 Fragestellung 2: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea	44
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	44
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	44
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	44
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	45
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	46
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1).....	46
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C)	48
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	48

2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und –analyse	50
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	54
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	54
2.6.2.3.2	Studienpool	57
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	59
2.6.2.5.1	Studiendesign und Population.....	59
2.6.2.5.2	Verzerrungspotenzial	60
2.6.2.5.3	Ergebnisse	62
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	71
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	71
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	71
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	72
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	73
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	73
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	75
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	75
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	75
3	Kosten der Therapie	76
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2).....	76
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	76
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	76
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	76
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	77
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).....	77
3.2.1	Behandlungsdauer	78

3.2.2	Verbrauch	78
3.2.3	Kosten.....	78
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	78
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	78
3.2.6	Versorgungsanteile	79
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	79
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	80
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	80
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	80
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 C, Abschnitt 3.4) .	80
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	81
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	81
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	81
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	82
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	83
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
6	Literatur	85
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	89
	Anhang B – Charakterisierung der LUCIDATE-Studie.....	101
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept.....	9
Tabelle 3: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zur Nutzenbewertung von Aflibercept.....	11
Tabelle 4: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab	13
Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab	14
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab	21
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab.....	25
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte — RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab.....	27
Tabelle 10: Ergebnisse Gesamtmortalität – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab.....	28
Tabelle 11: Ergebnisse Morbidität – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab.....	29
Tabelle 12: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab.....	31
Tabelle 13: Ergebnisse Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab.....	32
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aflibercept vs. Ranibizumab ...	38
Tabelle 15: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept.....	45
Tabelle 16: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA und des pU.....	46
Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab ...	68
Tabelle 18: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept.....	81
Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	82
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	83
Tabelle 21: Verfügbare Auswertungen nach MedDRA SOC / PT für die häufigen UE, SUE, Abbruch wegen UE – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation.....	89
Tabelle 22: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation.....	90

Tabelle 23: Häufige SUE (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation.....	90
Tabelle 24: Häufige okulare UE ^a (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation.....	91
Tabelle 25: Häufige nicht-okulare UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation.....	93
Tabelle 26: Häufige okulare SUE ^a (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation.....	96
Tabelle 27: Häufige nicht-okulare SUE (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation.....	97
Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen okularer UE ^a – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation.....	99
Tabelle 29: Häufige Abbrüche wegen nicht-okularer UE – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation.....	100
Tabelle 30: Charakterisierung der LUCIDATE-Studie – RCT, Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation.....	102
Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen der LUCIDATE-Studie – RCT, Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation.....	103

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
BCVA	best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
DMÖ	diabetisches Makulaödem
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVT	intravitreal
LOCF	last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MID	Minimal Important Difference
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PT	preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD-OCT	Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse in MedDRA)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

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 des Wirkstoffs Aflibercept gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.09.2014 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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 ggf. zusätzliche Informationen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 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
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 C (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – 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 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Aflibercept gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.09.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Der G-BA benennt in diesem Anwendungsgebiet 2 Patientengruppen und legt für diese jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Daraus resultieren 2 Fragestellungen, die sich aus den beiden vom G-BA benannten Patientengruppen ableiten:

- Fragestellung 1: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ **bei** Beteiligung der Fovea: Ranibizumab ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
- Fragestellung 2: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ **ohne** Beteiligung der Fovea: fokal / grid-Laserfotokoagulation ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es wird dabei vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Kriterien vorliegt.

Der pU betrachtet die Fragestellung zu Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea nicht.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 6 Monaten.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea

Für die Bewertung von Aflibercept vs. Ranibizumab lag keine direkt vergleichende Studie vor. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs mit je 2 RCTs zu Aflibercept und 2 RCTs zu Ranibizumab. Obwohl die Einschlusskriterien der Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL nicht explizit fordern, Patienten mit Visusbeeinträchtigung mit Beteiligung der Fovea einzuschließen, kann auf Basis der verfügbaren Daten davon ausgegangen, dass jeweils für die Mehrzahl der Patienten eine Foveabeteiligung vorlag.

Aflibercept-Studien VISTA und VIVID

Bei den Aflibercept-Studien VISTA und VIVID handelte es sich um 2 noch laufende, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studien. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ mit Beteiligung des Makulazentrums (der Fovea centralis). Die Patienten wurden in beiden Studien randomisiert der Behandlung mit Aflibercept 2 mg (intravitreale [IVT] Injektion) alle 4 Wochen (N = 156), Aflibercept 2 mg (IVT Injektion) nach 5 initialen Injektionen alle 8 Wochen (N = 154) oder Laserfotokoagulation (N = 156) zugeteilt. Die Behandlung von Aflibercept 2 mg alle 4 Wochen entspricht nicht dem zugelassenen Therapieregime von Aflibercept und wurde daher in der Nutzenbewertung nicht betrachtet. Die Behandlung mit Aflibercept 2 mg nach 5 initialen monatlichen Injektionen alle 8 Wochen entspricht in beiden Studien der zugelassenen Anwendung. Nach den 5 initialen Injektionen, wurde an Visiten, an denen keine aktive Injektion erfolgte eine Scheininjektion verabreicht (jeweils ohne intraokulare Penetration). Neben diesen Scheininjektionen erhielten die Patienten außerdem zu Studienbeginn und ggf. entsprechend der Kriterien der aktiven Behandlung mit Laserfotokoagulation im Abstand von 12 Wochen eine Schein-Laserbehandlung. Im Kontrollarm erhielten die Patienten zu Studienbeginn und anschließend in einem Abstand von 12 Wochen eine aktive Behandlung mit einer Laserfotokoagulation basierend auf den Empfehlungen der ETDRS. Eine Wiederbehandlung erfolgte nur wenn bestimmte Wiederbehandlungskriterien erfüllt waren. Scheininjektionen erfolgten zu Studienbeginn und zu jeder Visite.

Ab Woche 24 waren für alle Patienten aktive Zusatzbehandlungen möglich, für die bestimmte Kriterien zu erfüllen waren. Für Patienten aus dem Interventionsarm war es möglich eine aktive Laserfotokoagulation zu erhalten und Patienten aus dem Kontrollarm konnten zusätzlich Afliberceptinjektionen erhalten. Die jeweils zugeteilte Studienbehandlung wurde fortgesetzt. Diese Zusatzbehandlung wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Für die Nutzenbewertung wurde die primäre Auswertung nach 52 Wochen herangezogen.

Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL

Bei den Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL handelt es sich jeweils um 12-monatige randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studien. Die Studie REVEAL wurde ausschließlich in asiatischen Zentren durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines fokalen oder diffusen DMÖ.

Die Patienten wurden in beiden Studien jeweils randomisiert zu Ranibizumab 0,5 mg (IVT Injektion), Ranibizumab 0,5 mg (IVT Injektion) plus Laserfotokoagulation oder zu Laserfotokoagulation. Für die Nutzenbewertung sind jeweils die Studienarme Ranibizumab 0,5 mg alleine und Laserfotokoagulation relevant. In der Studie RESTORE wurden 116 Patienten zu Ranibizumab und 111 Patienten zu Laserfotokoagulation randomisiert, in der

REVEAL-Studie entsprechend 133 und 131 Patienten. Ranibizumab wurde gemäß Zulassung verabreicht. Die Patienten erhielten in den Studien initial 3 aufeinanderfolgende monatliche IVT Injektionen mit 0,5 mg Ranibizumab, gefolgt von weiteren monatlichen Injektionen entsprechend der Wiederbehandlungskriterien. Zusätzlich erfolgten Schein-Laserbehandlungen, mindestens in einem Abstand von 12 Wochen. Im Kontrollarm erhielten die Patienten eine aktive Behandlung mit einer Laserfotokoagulation. Wiederbehandlungen erfolgten nach Bedarf in einem Abstand von mindestens 12 Wochen. Außerdem erhielten die Patienten Scheininjektionen analog zu den Kriterien der Interventionsgruppe.

Zusatzbehandlungen, wie sie in den Aflibercept-Studien erlaubt waren, wurden in den Studien RESTORE und REVEAL nicht verabreicht.

Auswertungen lagen zum Zeitpunkt von 52 Wochen vor.

Ähnlichkeit der Aflibercept- und Ranibizumab-Studien

Die Ähnlichkeit der Aflibercept- und Ranibizumab-Studien war für die Studien- und Interventionscharakteristika der Studien weitestgehend gegeben (z. B. Studiendesign, Behandlungsdauer, Interventionen und Endpunkte). Neben Unterschieden in den Einschlusskriterien (Aflibercept-Studien schlossen gezielt Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea ein, die Ranibizumab-Studien zwar nicht, allerdings kann davon ausgegangen werden, dass für die Mehrzahl der Patienten dieser Studien eine Beteiligung der Fovea vorliegt), lagen zum Teil Unterschiede bei Wiederbehandlungskriterien bzw. in der Detailtiefe der verfügbaren Informationen vor. Darüber hinaus wurden die Studien in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführt (VIVID: teilweise in Japan, REVEAL: ausschließlich in Asien). Problematischer schien zu sein, dass für die Studie REVEAL nur wenige Informationen zum Randomisierungsprozess vorlagen und in den Aflibercept-Studien Zusatzbehandlungen möglich waren. Den daraus resultierenden Unterschieden zwischen den Studien wurde zwar mit entsprechender Methodik begegnet (Sensitivitätsanalysen bzw. LOCF-Auswertung), dennoch blieben Unsicherheiten bestehen.

Für die Patientencharakteristika lagen nur für wenige Merkmale Informationen für alle Studien vor. Sofern Daten vorlagen, zeigten sich Unterschiede in den Anteilen eingeschlossener Männer und Frauen, die Patienten in der Studie VISTA waren im Mittel schon etwas länger an Diabetes mellitus erkrankt als die Patienten der Studien VIVID und RESTORE. Etwa die Hälfte der Patienten in den Studien VISTA, VIVID und RESTORE hatten bereits Laserfotokoagulationen erhalten und ein Teil der Patienten in den Aflibercept-Studien wurde bereits mit Anti-VEGF-Therapien behandelt, wobei der Anteil in der Studie VISTA deutlich höher lag als in der VIVID-Studie. Insgesamt wurden die Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika aber als hinreichend ähnlich für einen adjustierten indirekten Vergleich angesehen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID sowie für die Ranibizumab-Studie REVEAL als hoch eingestuft, da für beide Aflibercept-Studien ein hoher Anteil von Patienten in der Laserfotokoagulations-Gruppe eine Zusatzbehandlung erhalten hatte und für die REVEAL-Studie unzureichende Informationen zum Prozess der Randomisierung vorlagen. Auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde für die vorliegende Bewertung verzichtet, da für die vorliegenden adjustierten indirekten Vergleiche keine Konsistenzprüfung möglich war und daher grundsätzlich eine geringe Ergebnissicherheit vorliegt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde nur dann ergänzend bewertet, wenn sich bedeutsam heterogene Ergebnisse zwischen den Studien zeigen, um zu untersuchen, ob ein unterschiedliches Verzerrungspotenzial die Heterogenität möglicherweise erklärt.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den adjustierten indirekten Vergleich lagen aus allen 4 Studien Daten zu Todesfällen vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben

Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben liegt ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID vor ($p = 0,13$). Mögliche Gründe für die Heterogenität blieben unklar. Da sowohl für die VISTA- als auch die VIVID-Studie große, gleichgerichtete Effekte vorliegen, wurden die Studien dennoch für den indirekten Vergleich gemeinsam betrachtet. Es zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben

Im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, der mittels der VAS des EQ-5D erhoben wird, lagen nur für 3 Studien verwertbare Daten vor. Für die Ranibizumab-Studie RESTORE fehlten Angaben zur Varianz, sodass diese Studie für den adjustierten indirekten Vergleich nicht herangezogen wurde. Im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt

Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mit dem NEI VFQ-25 erhoben. Bis auf die Ranibizumab-Studie REVEAL lagen für alle Studien Daten vor. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Nur für den Endpunkt SUE lagen für alle 4 Studien verwertbare Daten vor. Für die anderen betrachteten Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen für die Ranibizumab-Studien REVEAL keine Daten vor.

SUE

Für den Endpunkt SUE lag ein Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität für die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID vor ($p = 0,134$). Mögliche Gründe für die Heterogenität blieben unklar. Die Ergebnisse dieser Studien wurden entsprechend nicht meta-analytisch zusammengefasst, sondern jeweils getrennt mit den beiden Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL in einem adjustierten indirekten Vergleich betrachtet. In keiner der Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein größerer oder geringerer Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein größerer oder geringerer Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Okulare UE, Okulare SUE, Abbruch wegen okularer UE

Für die Endpunkte okulare UE, okulare SUE und Abbruch wegen okularer UE zeigte sich jeweils im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein größerer oder geringerer Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden keine Subgruppenanalysen betrachtet.

Fragestellung 2: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea

Da der pU zur Bewertung des Zusatznutzens in der Fragestellung zu Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea

In der Gesamtschau verbleiben auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse weder positive noch negative Effekte für Aflibercept.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab.

Fragestellung 2: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Fragestellung zu Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea lagen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Fragestellung nicht belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept.

Tabelle 2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ bei Beteiligung der Fovea ^a	Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea ^a	Fokal / grid-Laserfotokoagulation	Zusatznutzen nicht belegt
a: Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt. DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study		

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 Aflibercept bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Für die Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ableiten. Der G-BA benennt 2 Patientengruppen und legt für diese jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Tabelle 3 zeigt die Fragestellungen für die Bewertung in der Übersicht.

Tabelle 3: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zur Nutzenbewertung von Aflibercept

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ bei Beteiligung der Fovea ^a	Ranibizumab
2	Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea ^a	Fokal / grid-Laserfotokoagulation

a: Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.
DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Der pU weicht von den Fragestellungen ab, da er Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ **ohne** Beteiligung der Fovea nicht betrachtet.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 6 Monaten. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Mindeststudiendauer definiert. Diese Abweichung bleibt ohne Konsequenz, da die Informationsbeschaffung ausschließlich relevante Studien identifizierte, die mindestens 1 Jahr dauerten, der pU also keine Studien mit einer Dauer von weniger als 6 Monaten einschloss.

2.3 Fragestellung 1: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Aflibercept (bis zum 06.08.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Aflibercept (letzte Suche am 24.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu Aflibercept (letzte Suche am 27.06.2014)

- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.06.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.06.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Aflibercept (letzte Suche am 02.10.2014)
- Suche in Studienregistern zu Aflibercept (letzte Suche am 02.10.2014)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.10.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.10.2014)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde eine zusätzliche, potenziell relevante Studie (LUCIDATE) für den adjustierten indirekten Vergleich Aflibercept versus Ranibizumab über den gemeinsamen Brückenkomparator (Laserfotokoagulation) identifiziert [3]. Die Studie untersucht den Vergleich Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation. Der pU identifiziert diese Studie ebenfalls im Rahmen seiner Recherchen, schließt sie jedoch aufgrund eines ungeeigneten Studiendesigns von der Bewertung aus (siehe Modul 4 C, Tabelle 4-235 und Tabelle 4-237). Dem Ausschluss dieser Studie wird nicht gefolgt. Insgesamt ist der Studienpool des pU aufgrund des Ausschlusses der LUCIDATE-Studie zwar unvollständig, der Einfluss der Ergebnisse dieser Studie auf die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs wird allerdings als gering eingeschätzt (siehe auch Abschnitt 2.6.2.3.2).

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 4: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Aflibercept			
VISTA	ja	ja	nein
VIVID	ja	ja	nein
Studien mit Ranibizumab			
RESTORE	nein	nein	ja
REVEAL	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Aflibercept stimmt zwar mit dem des pU überein, allerdings ist der darauf basierende adjustierte indirekte Vergleich ausschließlich für die Fragestellung 1 relevant. Obwohl aus den Einschlusskriterien der Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL nicht explizit hervorgeht, dass Patienten mit Visusbeeinträchtigung mit Beteiligung der Fovea eingeschlossen wurden, kann davon ausgegangen werden, dass jeweils für die Mehrzahl der Patienten eine Foveabeteiligung vorliegt (siehe hierzu 2.6.2.5.1). Die zusätzlich identifizierte Ranibizumab-Studie LUCIDATE wird nicht in den Studienpool aufgenommen (siehe hierzu Abschnitt 2.6.2.3.2).

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Aflibercept						
VISTA	RCT, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung (BCVA des Studienauges 73 bis 24 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel) aufgrund eines DMÖ mit Beteiligung des Makulazentrums	Aflibercept 2Q4 IVT (N = 156) ^b Aflibercept 2Q8 IVT (N = 154) Laserfotokoagulation (N = 156)	Screeningphase: Tag –21 bis Tag –1 Behandlungsphase: 148 Wochen Datenschnitt für die primäre Auswertung: 52 Wochen	54 Studienzentren in den USA 05/2011–01/2013 (primäre Behandlungsphase) Studienende: voraussichtlich 01/2015	primärer Endpunkt: mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen sekundäre Endpunkte: Sehschärfe, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
VIVID	RCT, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung (BCVA des Studienauges 73 bis 24 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel) aufgrund eines DMÖ mit Beteiligung des Makulazentrums	Aflibercept 2Q4 IVT (N = 136) ^b Aflibercept 2Q8 IVT (N = 135) Laserfotokoagulation (N = 135)	Screeningphase: Tag –21 bis Tag –1 Behandlungsphase: 148 Wochen Datenschnitt für die primäre Auswertung: 52 Wochen	73 Studienzentren in Japan, Australien und der Europa 05/2011–06/2013 (primäre Behandlungsphase) Studienende: voraussichtlich 1. Quartal 2015	primärer Endpunkt: mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen sekundäre Endpunkte: Sehschärfe, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Ranibizumab						
RESTORE	RCT, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung (BCVA des Studienauges 78 bis 39 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel) aufgrund eines fokalen oder diffusen DMÖ	Ranibizumab 0,5 mg IVT (N = 116) Ranibizumab 0,5 mg IVT + Laserfotokoagulation (N = 118) ^b Laserfotokoagulation (N = 111)	Behandlung: 12 Monate Open-label Extensionsstudie: 24 Monate	73 Studienzentren in Europa, Kanada und Australien 05/2008–01/2010 (primäre Behandlungsphase) Studienende: 01/2012	primärer Endpunkt: mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen sekundäre Endpunkte: Sehschärfe, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
REVEAL	RCT, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene, asiatische Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung (BCVA des Studienauges 78 bis 39 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel) aufgrund eines fokalen oder diffusen DMÖ	Ranibizumab 0,5 mg IVT (N = 133) Ranibizumab 0,5 mg IVT + Laserfotokoagulation (N = 132) ^b Laserfotokoagulation (N = 131)	Behandlung: 12 Monate	35 Studienzentren in Asien (China, Japan, Singapur, Südkorea, und Taiwan) 09/2009–08/2011	primärer Endpunkt: mittlere Veränderung der BCVA nach 12 Monaten sekundäre Endpunkte: Sehschärfe, Gesundheitszustand, unerwünschte Ereignisse
<p>a: 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>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>BCVA: best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe); DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT: intravitreal; N: Anzahl randomisierter Patienten; 2Q4: 2,0 mg alle 4 Wochen; 2Q8: 2,0 mg alle 8 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
Studien mit Aflibercept			
VISTA	<p>Aflibercept 2Q8 IVT nach initial 5 monatlichen Injektionen, bis Woche 144 (ab Woche 20: Scheininjektion bei den Visiten ohne Aktivinjektion) + Schein-Laserfotokoagulation (zu Studienbeginn bzw. ab Woche 12 bei Erfüllen der Kriterien zur Laser-Wiederbehandlung^a)</p> <p>Zusatzbehandlung ab Woche 24^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktive Laserfotokoagulation bei Erfüllen der Kriterien für eine Zusatzbehandlung^{c, d} 	<p>Aktive Laserfotokoagulation zu Studienbeginn, danach bei Erfüllen der Kriterien für eine Laser-Wiederbehandlung^a (im Abstand von mindestens 12 Wochen) bis Woche 144 + Scheininjektion bei jeder Visite (monatlich) bis Woche 96</p> <p>Zusatzbehandlung ab Woche 24^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aflibercept IVT bei Erfüllen der Kriterien für eine Zusatzbehandlung^c (initial 5 monatlichen Injektionen, anschließend 2Q8 bis Woche 144) <p>Zusatzbehandlung ab dem 3. Jahr:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten, die in den ersten 2 Studienjahren die Kriterien für eine Zusatzbehandlung^e mit Aflibercept nicht erfüllen können Aflibercept IVT nach Bedarf bei Erfüllung definierter Kriterien erhalten^e. 	<p>Studienauge:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neben der Studienmedikation war jegliche andere Therapie zur Behandlung des DMÖs im Studienverlauf verboten.
VIVID	<p>Aflibercept 2Q8 IVT nach initial 5 monatlichen Injektionen, bis Woche 144 (ab Woche 20: Scheininjektion bei den Visiten ohne Aktivinjektion) + Schein-Laserfotokoagulation (zu Studienbeginn bzw. ab Woche 12: Schein-Laserfotokoagulation bei Erfüllen der Kriterien zur Laser-Wiederbehandlung^a)</p> <p>Zusatzbehandlung ab Woche 24^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktive Laserfotokoagulation bei Erfüllen vordefinierter Kriterien für eine Zusatzbehandlung^{c, d} 	<p>Aktive Laserfotokoagulation zu Studienbeginn, danach bei Erfüllen der Kriterien für eine Laser-Wiederbehandlung^a (im Abstand von mindestens 12 Wochen) bis Woche 144 + Scheininjektion bei jeder Visite (monatlich) bis Woche 96.</p> <p>Zusatzbehandlung ab Woche 24^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aflibercept IVT bei Erfüllen der Kriterien für eine Zusatzbehandlung^c (initial 5 monatlichen Injektionen, anschließend 2Q8 bis Woche 144) <p>Zusatzbehandlung ab dem 3. Jahr</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten können Aflibercept IVT nach Bedarf bei Erfüllung definierter Kriterien^e erhalten. 	<p>Studienauge:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neben der Studienmedikation war jegliche andere Therapie zur Behandlung des DMÖs im Studienverlauf verboten.

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
Studien mit Ranibizumab			
RESTORE	Ranibizumab 0,5 mg IVT an Tag 1, Monat 1 und Monat 2, danach monatliche Injektionen bis zum Erreichen einer stabilen Sehschärfe (nach Entscheidung des Prüfarztes) ^{f, g} + Schein-Laserfotokoagulation gemäß Laser-Therapieschema	Aktive Laserfotokoagulation am Tag 1, danach bei Bedarf, im Abstand von mindestens 12 Wochen + Schein-Injektion gemäß Ranibizumab-Therapieschema ^g	Keine Angaben
REVEAL	Ranibizumab 0,5 mg IVT an Tag 1, Monat 1 und Monat 2, danach monatliche Injektionen bis zur Erreichung einer stabilen Sehschärfe ^h . Bei Stabilisierung wurden die Injektionen unterbrochen und bei Bedarf wieder fortgeführt. + Schein-Laserfotokoagulation an Tag 1, danach bei Bedarf, im Abstand von mindestens 12 Wochen	Aktive Laserfotokoagulation an Tag 1, danach bei Bedarf, im Abstand von mindestens 12 Wochen + Schein-Injektion gemäß Ranibizumab Therapie Schema	Keine Angaben
<p>a: Kriterien für eine Laser-Wiederbehandlung (mindestens 1 Kriterium muss erfüllt werden):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Verdickung der Netzhaut innerhalb von 500 µm um das Zentrum der Makula gelegen ▫ Harte Exudate innerhalb von 500 µm um das Zentrum der Makula gelegen, assoziiert mit einer Verdickung der angrenzenden Netzhaut ▫ Zone oder Zonen verdickter Netzhaut mit der Ausdehnung von ≥ 1 Papillendurchmesser an das Zentrum der Makula heranreichend ▫ In der VIVID-Studie zusätzlich zu einem der 3 vorab genannten Kriterien: nach Einschätzung des Prüfarztes profitiert Patient von einer erneuten Laserbehandlung <p>b: Bei Erfüllen der Kriterien für eine Zusatzbehandlung, konnten Patienten die Zusatzbehandlung sowie die zugeteilte Behandlung bei der gleichen Visite erhalten.</p> <p>c: Kriterien für eine Zusatzbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sehschärfeverlust durch DMÖ ≥ 15 Buchstaben im Vergleich mit dem besten vorherigen Testergebnis und die aktuelle BCVA darf nicht besser als zu Studienbeginn sein. ▫ Sehschärfeverlust durch DMÖ ≥ 10 Buchstaben im Vergleich mit dem besten vorherigen Testergebnis bei 2 konsekutiven Visiten im Abstand vom mindestens 7 Tagen und die aktuelle BCVA darf nicht besser als zu Studienbeginn sein. <p>d: Die aktive Laserfotokoagulation konnte bis zum Studienende im Abstand von mindestens 12 Wochen durchgeführt werden, wenn die Kriterien für eine Laser-Wiederbehandlung erfüllt waren.</p> <p>e: Kriterien für eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept im Laserarm (Jahr 3, mindestens 1 muss erfüllt werden):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zunahme der zentralen Netzhautverdickung um > 50 µm im Vergleich niedrigsten zuvor gemessenen Wert ▫ Neue oder dauerhafte zystische Netzhautveränderungen oder subretinale Flüssigkeit oder dauerhaftes, diffuses Ödem im zentralen Subfeld ▫ Sehschärfeverlust ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zur besten vorhergehenden Messung, kombiniert mit jeglicher Zunahme der zentralen Netzhautdicke ▫ Verbesserung der BCVA um ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zur vorherigen Visite 			

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab (Fortsetzung)

<p>f: Aussetzen der Behandlung, sobald eines der folgenden Kriterien erfüllt war:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine (weitere) Verbesserung der BCVA bei den letzten 2 aufeinanderfolgenden Visiten gemäß Einschätzung des Prüfarztes durch die IVT-Injektion oder ▫ ein BCVA-Buchstabenscore ≥ 84 (entspricht ca. einem Snellen-Äquivalent von 20/20) an den letzten 2 aufeinanderfolgenden Visiten ▫ Die Injektionen wurden nach dem Aussetzen der Behandlung bei Bedarf fortgesetzt, sobald eine Verschlechterung der Sehschärfe infolge des DMÖ beobachtet wurde, bis zur erneuten Stabilisierung der Sehschärfe (mindestens 2 Injektionen). <p>g: Die (Schein)-Injektion erfolgte frühestens 30 Minuten nach der (Schein)-Laserfotokoagulation. h: Beurteilt anhand der BCVA gemessen mit der ETDRS-Tafel und des DMÖ-Progressionsstatus. BCVA: best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe); DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT: intravitreal; 2Q8: 2,0 mg alle 8 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>

Aflibercept-Studien VISTA und VIVID

Bei den Aflibercept-Studien VISTA und VIVID handelt es sich um 2 noch laufende, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studien. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ mit Beteiligung des Makulazentrums (der Fovea centralis).

Die Patienten wurden in beiden Studien randomisiert der Behandlung mit Aflibercept 2 mg (intravitreale [IVT] Injektion) alle 4 Wochen (N = 156), Aflibercept 2 mg (IVT Injektion) nach 5 initialen Injektionen alle 8 Wochen (N = 154) oder Laserfotokoagulation (N = 156) zugeteilt. Es wurde jeweils ein Auge als Studienauge definiert. Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien stratifiziert (VISTA: Myokardinfarkt und / oder zerebrovaskuläres Ereignis; VIVID: Japan vs. Europa / Australien).

Die Behandlung von Aflibercept 2 mg alle 4 Wochen entspricht nicht dem zugelassenen Therapieregime von Aflibercept und wird daher in der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Die Behandlung mit Aflibercept 2 mg nach 5 initialen monatlichen Injektionen alle 8 Wochen entspricht in beiden Studien der zugelassenen Anwendung [4]. Nach den 5 initialen Injektionen, wurde an Visiten, an denen keine aktive Injektion erfolgte eine Scheininjektion verabreicht. Für die Scheininjektionen erfolgte jeweils keine intraokulare Penetration. Neben diesen Scheininjektionen erhielten die Patienten außerdem zu Studienbeginn und ggf. entsprechend den Kriterien der nachfolgend beschriebenen aktiven Behandlung mit Laserfotokoagulation im Abstand von 12 Wochen eine Schein-Laserbehandlung. Im Kontrollarm erhielten die Patienten eine aktive Behandlung mit einer Laserfotokoagulation basierend auf den Empfehlungen der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Die Behandlungen wurden in einem Abstand von 12 Wochen durchgeführt. Eine Wiederbehandlung erfolgte nur wenn die Wiederbehandlungskriterien erfüllt waren (siehe Tabelle 6). Scheininjektionen erfolgten zu Studienbeginn und zu jeder Visite (oder im 3. Studienjahr Afliberceptinjektionen nach Bedarf).

Neben der jeweiligen Studienmedikation war jegliche andere Therapie zur Behandlung des DMÖ im Studienverlauf verboten.

Ab Woche 24 waren für alle Patienten aktive Zusatzbehandlungen möglich. Für Patienten aus dem Interventionsarm war es möglich eine aktive Laserfotokoagulation zu erhalten und Patienten aus dem Kontrollarm konnten zusätzlich Afliberceptinjektionen erhalten. Für eine solche Zusatzbehandlung waren bestimmte Kriterien zu erfüllen (siehe Tabelle 6). Die jeweils zugeteilte Studienbehandlung wurde fortgesetzt. Diese Zusatzbehandlung wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt

Der primäre Endpunkt für beide Studien war die mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen.

Die Studien umfassen eine Behandlungsphase von Tag 1 bis Woche 144. Beide Studien laufen noch und werden voraussichtlich im 1. Quartal 2015 beendet. Die primäre Auswertung erfolgte nach 52 Wochen. Diese Daten werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL

Bei den Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL handelt es sich jeweils um 12-monatige randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studien. Die Studie REVEAL wurde ausschließlich in asiatischen Zentren durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines fokalen oder diffusen DMÖ.

Die Patienten wurden in beiden Studien jeweils randomisiert zu Ranibizumab 0,5 mg (IVT Injektion), Ranibizumab 0,5 mg (IVT Injektion) plus Laserfotokoagulation oder zu Laserfotokoagulation. Es wurde jeweils ein Auge als Studienauge definiert. Für die Nutzenbewertung sind jeweils die Studienarme Ranibizumab 0,5 mg alleine und Laserfotokoagulation relevant und werden daher im Weiteren betrachtet. In der Studie RESTORE wurden 116 Patienten zu Ranibizumab und 111 Patienten zu Laserfotokoagulation randomisiert, in der REVEAL-Studie entsprechend 133 und 131 Patienten. Für die REVEAL-Studie lagen zum Prozess der Randomisierung nur wenige Informationen vor (siehe hierzu auch Abschnitt 2.6.2.5.2).

Ranibizumab wurde gemäß Zulassung verabreicht [5]. Die Patienten erhielten in den Studien initial 3 aufeinanderfolgende monatliche IVT Injektionen mit 0,5 mg Ranibizumab, gefolgt von weiteren monatlichen Injektionen entsprechend der Wiederbehandlungskriterien (siehe Tabelle 6). Zusätzlich erfolgten Schein-Laserbehandlungen, mindestens in einem Abstand von 12 Wochen.

Im Kontrollarm erhielten die Patienten eine aktive Behandlung mit Laserfotokoagulation. Wiederbehandlungen erfolgten nach Bedarf in einem Abstand von mindestens 12 Wochen.

Außerdem erhielten die Patienten Scheininjektionen analog zu den Kriterien der Interventionsgruppe. Angaben zur Begleitmedikation lagen nicht vor.

Zusatzbehandlungen, wie sie in den Aflibercept-Studien erlaubt waren, wurden in den Studien RESTORE und REVEAL nicht verabreicht.

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war die mittlere Veränderung der BCVA zu Woche 52.

Der randomisierten Phase der RESTORE-Studie folgte eine 24-monatige offene Extensionsphase. Alle Patienten erhielten dabei 0,5 mg Ranibizumab (IVT Injektionen) nach Bedarf in monatlichem Abstand bis ein stabiler Visus erreicht war (maximal 24 Injektionen) und konnten zusätzlich mit Laserfotokoagulation behandelt werden.

Für die Studie REVEAL lag zwar keine Vollpublikation vor, aber Daten aus dem Studienregister „clinicaltrials.gov“ (NCT00989989) [6] und auch ein Abstract [7].

Ähnlichkeit der Aflibercept- und Ranibizumab-Studien

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der 4 Studien VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL geht hervor, dass die Studien zwar ähnlich sind (z. B. Studiendesign, Behandlungsdauer, Interventionen, Endpunkte), aber es zeigen sich auch Unterschiede. So schließen die Aflibercept-Studien gezielt Patienten ein, die eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea aufweisen. Das ist in den Ranibizumab-Studien nicht der Fall, allerdings kann davon ausgegangen werden, dass für die Mehrzahl der Patienten der RESTORE- und REVEAL-Studie eine Beteiligung der Fovea vorliegt (siehe hierzu 2.6.2.5.1). Die Interventionen scheinen hinreichend ähnlich zu sein, allerdings unterscheiden sich die Wiederbehandlungskriterien teilweise oder die Informationen sind in unterschiedlicher Detailtiefe beschrieben. Unterschiede liegen zum Teil in den geografischen Regionen, in denen die Studien durchgeführt wurden. So wurde die Studie VIVID auch in Japan, die Studie REVEAL ausschließlich in Asien durchgeführt. Es gibt allerdings keine Informationen dazu, ob hierdurch die Ergebnisse beeinflusst werden. Problematischer scheint zu sein, dass für die Studie REVEAL nur wenige Informationen zum Randomisierungsprozess vorliegen und in den Aflibercept-Studien Zusatzbehandlungen möglich waren, was in den Ranibizumab-Studien nicht der Fall war. Den daraus resultierenden Unterschieden zwischen den Studien wird zwar mit entsprechender Methodik begegnet (Sensitivitätsanalysen bzw. LOCF-Auswertung, siehe Abschnitte 2.6.2.5.2 und 2.6.2.5.3), sodass die Studien im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen werden können, dennoch bleiben Unsicherheiten bestehen.

Insgesamt werden die Studien- und Interventionscharakteristika als hinreichend ähnlich für einen adjustierten indirekten Vergleich angesehen.

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Studie	Studien mit Aflibercept				Studien mit Ranibizumab			
	VISTA		VIVID		RESTORE		REVEAL	
Charakteristika Kategorie	Aflibercept N = 151	Laser N = 154	Aflibercept N = 135	Laser N = 132	Ranibizumab N = 116	Laser N = 111	Ranibizumab N = 133	Laser N = 131
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (9)	62 (9)	64 (8)	64 (9)	63 (9)	64 (9)	61 (9)	62 (10)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	45 / 55	35 / 65	41 / 59	37 / 63	48 / 52	39 / 61	43 / 57
Abstammung, n (%)								
Weiße	125 (82,8)	131 (85,1)	106 (78,5)	106 (80,3)	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
Schwarze	19 (12,6)	16 (10,4)	1 (0,7)	1 (0,8)	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
Asiaten	2 (1,3)	3 (1,9)	27 (20,0)	25 (18,9)	k. A.	k. A.	133 (100)	131 (100)
Weitere / keine Angaben	5 (3,3) ^a	4 (2,6) ^a	1 (0,7)	0 (0)	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
BMI, MW (SD)	32,0 (7,1)	31,9 (7,3)	28,8 (5,1)	28,7 (5,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
HbA1c, MW (SD)	7,9 (1,6)	7,6 (1,7)	7,7 (1,4)	7,7 (1,3)	7,2 (1,1)	7,5 (1,1)	k. A. ^b	k. A. ^b
Dauer der Diabetes- erkrankung [Jahre], MW (SD)	17,6 (11,5)	17,2 (9,6)	14,1 (8,9) ^c	14,5 (9,8) ^c	15,2 (9,9)	12,9 (9,0)	k. A.	k. A.
Diabetestyp, n (%)								
Typ 1	10 (6,6)	14 (9,1)	k. A.	k. A.	13 (11,2)	13 (11,7)	k. A. ^d	k. A. ^d
Typ 2	141 (93,4)	140 (90,9)	k. A.	k. A.	103 (88,8)	97 (87,4)	k. A. ^d	k. A. ^d
insulinabhängig	73 (48,3)	77 (50,0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^d	k. A. ^d
nicht insulinabhängig	65 (43,0)	60 (39,0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^d	k. A. ^d
keine Angabe	3 (2,0)	3 (1,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^d	k. A. ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab (Fortsetzung)

Studie	Studien mit Aflibercept				Studien mit Ranibizumab			
	VISTA		VIVID		RESTORE		REVEAL	
Charakteristika Kategorie	Aflibercept N = 151	Laser N = 154	Aflibercept N = 135	Laser N = 132	Ranibizumab N = 116	Laser N = 111	Ranibizumab N = 133	Laser N = 131
Vorbehandlung des DMÖ, n (%)	108 (71,5)	101 (65,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
IVT Anti-VEGF- Therapie	68 (45)	63 (40,9)	15 (11,1)	13 (9,8)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
IVT Steroide	42 (27,8)	31 (20,1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Laserfoto- koagulation	80 (53,0)	77 (50,0)	83 (61,5)	75 (56,4)	60 (52,2) ^a	47 (42,7) ^a	k. A.	k. A.
keine Vorbehandlung	43 (28,5)	53 (34,4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
DMÖ-Typ, n (%)								
Fokal ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	64 (55,2)	53 (47,7)	k. A.	k. A.
Diffus ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	45 (38,8)	52 (46,8)	k. A.	k. A.
keine Angaben	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	7 (6,0)	6 (5,4)	k. A.	k. A.
BCVA [Buchstaben], MW (SD)	59,4 (10,9)	59,7 (11,0)	58,8 (11,2)	60,8 (10,6)	64,8 (10,1)	62,4 (11,1)	k. A. ^g	k. A. ^g
zentrale Netzhaut- dicke [µm], MW (SD)	479,0 (154,0)	483,4 (152,9)	518,4 (147,4)	540,3 (152,4)	426,6 (118,0)	412,4 (124,0)	k. A. ^h	k. A. ^h
Therapieabbrecher, n (%)	10 (6,5)	11 (7,1)	15 (11,1)	20 (14,8)	14 (12,1)	13 (11,7)	10 (7,5)	23 (17,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung

b: Mittleres HbA1c für die Gesamtpopulation der Studie: 7,5 %.

c: Angaben vorhanden für 99 Aflibercept und 105 Laser Patienten.

d: In allen Studienarmen waren insgesamt 98,7 % Patienten mit Typ 2 Diabetes eingeschlossen.

e: Fokales DMÖ: Mehr als 67 % der Leckage, oder 30 %–67 % der Leckage, wurden von leckenden Mikroaneurysmen im gesamten Ödembereich verursacht, jedoch wurde mehr als 67 % der Leckage von Mikroaneurysmen im zentralen Subfeld verursacht.

f: Diffuses DMÖ: Weniger als 33 % der Leckage wurde von leckenden Mikroaneurysmen verursacht. Der Rest stammte von diffus leckenden Kapillaren im gesamten Ödembereich verursacht, oder 30-67 % der Leckage stammte von Mikroaneurysmen, jedoch wurden < 33 % der Leckage von Mikroaneurysmen im zentralen Subfeld verursacht

g: Mittlere BCVA über alle Studienarme: 58,6 Buchstaben.

h: Mittlere zentrale Netzhautdicke über alle Studienarme: 421,9 µm.

BCVA: best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe); BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin-A1c; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten, Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; w: weiblich

Die Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn liegen nur für wenige Merkmale für alle Studien vor. Das mittlere Alter in den Studien lag zwischen 62 und 64 Jahren. In allen Studien waren Männer und Frauen eingeschlossen, allerdings unterscheiden sich die jeweiligen Anteile in den Studien etwas voneinander. Angaben zur Abstammung liegen bis auf die RESTORE-Studie für alle Studien vor. Wie bereits oben beschrieben, schloss die Ranibizumab-Studie REVEAL ausschließlich Asiaten ein, während in die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID vorrangig Patienten weißer Abstammung (jeweils über 75 %) eingeschlossen wurden. Die Patienten in der Studie VISTA waren im Mittel schon etwas länger an Diabetes mellitus erkrankt als die Patienten der Studien VIVID und RESTORE (für REVEAL fehlten diese Angaben). Der Diabetestyp der Patienten ist nur für die Studien VISTA und RESTORE bekannt – der größte Teil der Patienten war an Typ 2-Diabetes erkrankt. Sofern Vorbehandlungen für die Studien bekannt sind, hatten etwa die Hälfte der Patienten bereits Laserfotokoagulationen erhalten. Patienten in den Studien VISTA und VIVID hatten auch schon Anti-VEGF-Therapien erhalten, wobei der Anteil in der Studie VISTA mit ca. 45 % bzw. 41 % deutlich höher lag als in der Studie VIVID mit ca. 11 % bzw. 10 %. Angaben zum DMÖ-Typ (fokal oder diffus) liegen ausschließlich für die Studie RESTORE vor. Die Sehschärfe zu Studienbeginn liegt in den Studien im Mittel zwischen ca. 59 und 65 Buchstaben.

Aus den vorliegenden Daten gehen keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Studien hervor. Allerdings fehlen eine Reihe von Informationen, sodass Unsicherheiten zur Ähnlichkeit der Studien bestehen bleiben. Insgesamt werden die 4 Studien VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL trotz der beschriebenen Unsicherheiten als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen.

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien mit Aflibercept							
VISTA	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	hoch
VIVID	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	hoch
Studien mit Ranibizumab							
RESTORE	ja	unklar ^a	ja	ja	ja	ja	niedrig
REVEAL	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	ja	ja	hoch
a: unzureichende Information b: Im Laser-Arm erhielten 31,2 % der Patienten beide Behandlungen (im Aflibercept-Arm 0,7 % der Patienten). c: Im Laser-Arm erhielten 24,1 % der Patienten beide Behandlungen (im Aflibercept-Arm 8,1 % der Patienten). RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID sowie für die Ranibizumab-Studie REVEAL als hoch eingestuft. Dies begründet sich durch bedeutsame Anteile von Patienten mit Zusatzbehandlung in den Studien VISTA und VIVID. Für die REVEAL-Studie liegen unzureichende Informationen zum Prozess der Randomisierung vor.

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial weicht von der Einschätzung des pU ab, der alle 4 Studien als niedrig verzerrt einschätzt.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gehen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.5.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben
 - Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben
 - Gesundheitszustand (EuroQol-5D-Visuelle Analogskala [EQ-5D-VAS])
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - Okulare UE
 - Okulare SUE
 - Abbruch wegen okularer UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht teilweise von der Auswahl des pU ab, der in Modul 4 C des Dossiers weitere Endpunkte oder Operationalisierungen herangezogen hat. Der Endpunkt Abbruch wegen okularer UE wird zusätzlich in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.6.2.5.3).

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte — RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS -Buchstaben	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)	SUE	Abbruch wegen UE	Okulare UE ^a	Okulare SUE ^a	Abbruch wegen okularer UE ^a
Studien mit Aflibercept										
VISTA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
VIVID	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studien mit Ranibizumab										
RESTORE	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja
REVEAL	ja	ja	ja	ja	- ^c	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b
a: Ereignis bezieht sich auf das Studienauge b: keine verwertbaren Daten (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.5.3) c: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; EQ-5D: Euro-QoL-5D; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus										

Für die Ranibizumab-Studie REVEAL liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten vor. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben. Zu Nebenwirkungen liegen für die Studie REVEAL lediglich für den Endpunkt SUE verwertbare Daten vor.

Auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird für die vorliegende Bewertung verzichtet (siehe Abschnitt 2.6.2.5.2).

2.3.2.1 Ergebnisse

Tabelle 10 bis Tabelle 13 enthalten die Ergebnisse zum Vergleich von Aflibercept mit Laserfotokoagulation und zum Vergleich Ranibizumab mit Laserfotokoagulation sowie die Ergebnisse zu den auf diesen Studien basierenden adjustierten indirekten Vergleichen von Aflibercept mit Ranibizumab. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage zur REVEAL Studie erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu allen Endpunkten im adjustierten indirekten Vergleich sowohl für den gesamten Studienpool (mit REVEAL), als auch für die Sensitivitätsanalysen (ohne REVEAL). Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Bei vorliegender bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse werden die Studien nicht zusammengefasst. Dies weicht vom Vorgehen des pU im Dossier ab, der zwar die Heterogenität der paarweisen Vergleiche, die in den adjustierten indirekten Vergleich eingehen untersucht, jedoch auch bei identifizierter bedeutsamer Heterogenität die Studien zusammenfasst.

Tabelle 10: Ergebnisse Gesamtmortalität – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Aflibercept bzw. Ranibizumab		Lasertokoagulation		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	152	0 (0)	154	1 (0,6)	0,34 [0,01; 8,23]; k. A.
VIVID	135	4 (3,0)	133	1 (0,8)	3,94 [0,45; 34,80]; k. A.
Gesamt					1,54 [0,15; 15,99]; 0,72 ^a
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	2 (1,7)	110	2 (1,8)	0,96 [0,14; 6,67]; k. A.
REVEAL	133	1 (0,8 ^b) ^c	131	0 (0)	2,96 [0,12; 71,89] ^b ; n. b
Gesamt					1,30 [0,25; 6,82]; 0,758 ^{a, b}
Adjustierter indirekter Vergleich^d:					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					1,18 [0,07; 20,70]; 0,909 ^b
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					1,61 [0,08; 33,70]; k. A.
a: berechnet aus Meta-Analyse					
b: eigene Berechnung					
c: diskrepante Angaben zwischen Publikation und Modul 4 C					
d: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [8]					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 11: Ergebnisse Morbidität – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Aflibercept bzw. Ranibizumab		Laserfotokoagulation		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Verbesserung der Sehschärfe \geq 10 ETDRS- Buchstaben					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	151	88 (58,3)	154	30 (19,5)	2,99 [2,11; 4,24]; < 0,001 ^a
VIVID	135	72 (53,3)	132	34 (25,8)	2,07 [1,49; 2,88]; < 0,001 ^a
Gesamt					2,48 [1,73; 3,56]; < 0,001 ^b
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	43 (37,4)	110	17 (15,5)	2,42 [1,47; 3,98]; < 0,001
REVEAL	133	45 (33,8)	128	17 (13,3)	2,55 [1,54; 4,21]; k. A.
Gesamt					2,48 [1,74; 3,53]; < 0,001 ^b
Indirekter Vergleich^c:					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					1,00 [0,60; 1,65]; k. A.
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					1,02 [0,55; 1,89]; k. A.
Verschlechterung der Sehschärfe \geq 10 ETDRS- Buchstaben					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	151	2 (1,3)	154	26 (16,9)	0,08 [0,02; 0,32]; k. A.
VIVID	135	3 (2,2)	132	21 (15,9)	0,14 [0,04; 0,46]; k. A.
Gesamt					0,11 [0,04; 0,27]; < 0,001 ^b
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	4 (3,5)	110	14 (12,7)	0,27 [0,09; 0,80]; k. A.
REVEAL	133	4 (3,0)	128	8 (6,3)	0,48 [0,15; 1,56]; k. A.
Gesamt					0,35 [0,16; 0,78]; 0,01 ^b
Indirekter Vergleich^c:					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					0,31 [0,09; 1,04]; k. A.
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					0,40 [0,10; 1,66]; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse Morbidität – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab (Fortsetzung)

Endpunkt Vergleich Studie	Aflibercept bzw. Ranibizumab			Lasertokoagulation			Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^f (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^f (SD)	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)							
Aflibercept vs. Laser							
VISTA	151	74,3 (17,1)	-0,3 (17,9)	154	73,5 (18,2)	-2,4 (17,6)	2,1 [-1,88; 6,08]; k. A.
VIVID	135	68,0 (19,4)	4,3 (16,7)	132	71,3 (19,4)	2,8 (17,2)	1,5 [-2,57; 5,57]; k. A.
Gesamt ^g							1,81 [-1,04; 4,65] ^b ; k. A.
Ranibizumab vs. Laser							
RESTORE	115	k. A.	2,6 (k. A.)	110	k. A.	2,4 (k. A.)	k. A.
REVEAL	129	k. A.	-1,1 (12,7)	125	k. A.	1,0 (13,9)	-2,1 [-5,4; 1,2]; k. A.
Gesamt							k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^{c, h}:							
Aflibercept vs. Ranibizumab							3,91 [-0,43; 8,25]; k. A.
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [9])							
b: berechnet aus Meta-Analyse							
c: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [8]							
d: eigene Berechnung							
e: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
f: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der FAS-Population							
g: Der pU berechnet den Gesamtschätzer aus rohen Änderungen zum Ausgangswert und weicht damit von den in den Studien VISTA und VIVID primär geplanten Analysen ab (ANCOVA-Modelle mittels Least-Square-Mittelwertdifferenzen, siehe Abschnitt 2.6.2.5.3).							
h: Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der in den Studien VISTA und VIVID primär geplanten ANCOVA-Modellen mittels Least-Square-Mittelwertdifferenzen führte zur gleichen qualitativen Aussage (siehe Abschnitt 2.6.2.5.3).							
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; EQ-5D: Euro-Qol-5D; FAS: full analysis set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Tabelle 12: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Aflibercept bzw. Ranibizumab			Lasertokoagulation			Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
NEI VFQ-25 Gesamtscore							
Aflibercept vs. Laser							
VISTA	147	70,5 (17,10)	6,8 (11,92)	151	68,7 (18,06)	4,8 (14,13)	2,0 [-0,97; 4,97]; k. A.
VIVID	134	71,2 (17,84)	5,3 (10,87)	120	77,4 (15,16)	2,3 (10,06)	3,0 [0,41; 5,59]; k. A.
Gesamt ^c							2,57 [0,62; 4,52] ^d ; k. A.
Ranibizumab vs. Laser							
RESTORE	114	72,8 (16,9)	5,0 (13,0)	108	73,5 (18,2)	0,6 (12,6)	4,4 [1,0; 7,8]; 0,014
REVEAL		k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt							k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^{e, f}:							
Aflibercept vs. Ranibizumab							-1,83 [-5,73; 2,06]; k. A.
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der FAS-Population							
c: Der pU berechnet den Gesamtschätzer aus rohen Änderungen zum Ausgangswert und weicht damit von den in den Studien VISTA und VIVID primär geplanten Analysen ab (ANCOVA-Modelle mittels Least-Square-Mittelwertdifferenzen, siehe Abschnitt 2.6.2.5.3).							
d: berechnet aus Meta-Analyse							
e: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [8]							
f: Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der in den Studien VISTA und VIVID primär geplanten ANCOVA-Modellen mittels Least-Square-Mittelwertdifferenzen führte zur gleichen qualitativen Aussage.							
ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: full analysis set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Tabelle 13: Ergebnisse Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Aflibercept bzw. Ranibizumab		Lasertokoagulation		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UE					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	152	139 (91,4)	154	146 (94,8)	
VIVID	135	119 (88,1)	133	112 (84,2)	
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	k. A.	110	k. A.	
REVEAL	133	k. A. ^a	128	k. A. ^a	
SUE					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	152	42 (27,6)	154	54 (35,1)	0,79 [0,56; 1,10]; 0,210 ^b
VIVID	135	30 (22,2)	133	24 (18,0)	1,23 [0,76; 1,99]; 0,498 ^b
Gesamt	Heterogenität: Q = 2,24; df = 1; p = 0,134; I ² = 55 % ^c				
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	26 (22,6) ^d	110	17 (15,5)	1,46 [0,84; 2,54] ^e ; n. b.
REVEAL	133	21 (15,8)	128	19 (14,8)	1,06 [0,60; 1,88]; k. A.
Gesamt	1,25 [0,84; 1,87]; 0,264 ^{c,e}				
Adjustierter indirekter Vergleich^f:					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					
VISTA vs. RESTORE und REVEAL					0,63 [0,37; 1,07]; 0,088 ^e
VIVID vs. RESTORE und REVEAL					0,98 [0,53; 1,84]; 0,949 ^e
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					
VISTA vs. RESTORE					0,54 [0,28; 1,03]; 0,064 ^e
VIVID vs. RESTORE					0,84 [0,40; 1,75]; 0,643 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Aflibercept bzw. Ranibizumab		Lasertotokoagulation		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UE					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	152	3 (2,0)	154	4 (2,6)	0,76 [0,17; 3,34]; k. A.
VIVID	135	4 (3,0) ^g	133	8 (6,0)	0,49 [0,15; 1,60] ^e ; n. b.
Gesamt					0,58 [0,23; 1,46]; 0,250 ^{c,e}
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	7 (6,1)	110	6 (5,5)	1,12 [0,39; 3,22]; 0,860 ^{b,e}
REVEAL	133	k. A.	128	k. A.	k. A.
Gesamt					k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^f:					
Aflibercept vs. Ranibizumab					0,52 [0,13; 2,11] ^e ; 0,358
Okulare UE ^h					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	152	87 (57,2)	154	103 (66,9)	0,86 [0,72; 1,02]; k. A.
VIVID	135	80 (59,3)	133	82 (61,7)	0,96 [0,79; 1,17]; k. A.
Gesamt					0,90 [0,79; 1,03]; 0,12 ^c
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	49 (42,6)	110	43 (39,1)	1,09 [0,80; 1,49]; k. A.
REVEAL	133	k. A.	128	k. A.	k. A.
Gesamt					k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^f:					
Aflibercept vs. Ranibizumab					0,83 [0,59; 1,16]; k. A.
Okulare SUE ^h					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	152	2 (1,3)	154	6 (3,9)	0,34 [0,07; 1,65]; k. A.
VIVID	135	3 (2,2)	133	6 (4,5)	0,49 [0,13; 1,93]; k. A.
Gesamt					0,42 [0,15; 1,18]; 0,10 ^c
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	0 (0)	110	2 (1,8)	0,19 [0,01; 3,94]; k. A.
REVEAL	133	k. A.	128	k. A.	k. A.
Gesamt					k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^f:					
Aflibercept vs. Ranibizumab					2,19 [0,09; 53,62]; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Aflibercept bzw. Ranibizumab		Lasertokoagulation		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	
Abbruch wegen okularer UE ^h					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	152	0 (0)	154	0 (0)	k. A.
VIVID	135	0 (0)	133	4 (3,0)	0,11 [0,01; 2,01] ^e ; 0,044 ^b
Gesamt					k. A.
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	0 (0)	110	3 (2,7)	0,14 [0,01; 2,62] ^e ; 0,079 ^b
REVEAL		k. A.		k. A.	k. A.
Gesamt					k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^f:					
Aflibercept vs. Ranibizumab					0,79 [0,02; 36,73]; 0,902 ^g
a: Für diese Studie sind in den verfügbaren Quelldokumenten (Publikation / Registerbericht) keine schwerwiegenden Ereignisse in der Gesamtrate UE enthalten.					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [9])					
c: berechnet aus Meta-Analyse					
d: diskrepante Angaben zwischen Registerbericht und Modul 4 C					
e: eigene Berechnung					
f: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [8]					
g: diskrepante Angaben zwischen Studienbericht und Modul 4 C					
h: Ereignis bezieht sich auf das Studienauge					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den adjustierten indirekten Vergleich liegen aus allen 4 Studien Daten zu Todesfällen vor. Es zeigt sich sowohl für den gesamten Studienpool (mit REVEAL), als auch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Die o. g. Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU. Allerdings beschreibt der pU, dass für die Ranibizumab-Studie REVEAL keine Daten zu Todesfällen berichtet wurden.

Morbidität

Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben

Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben liegt ein Hinweis auf Heterogenität für die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID vor ($Q = 2,27$; $df = 1$; $p = 0,13$; $I^2 = 56\%$, berechnet aus Meta-Analyse). Mögliche Gründe für die Heterogenität bleiben unklar. Da sowohl für die VISTA- als auch die VIVID-Studie große, gleichgerichtete Effekte vorliegen, werden die Studien dennoch für den indirekten Vergleich gemeinsam betrachtet. Es zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich sowohl für den gesamten Studienpool (mit REVEAL), als auch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Die o. g. Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU.

Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben

Im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zeigt sich sowohl für den gesamten Studienpool, als auch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Die o. g. Einschätzung weicht vom pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Der pU sieht im adjustierten indirekten Vergleich für den gesamten Studienpool (mit REVEAL) für das Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Aflibercept, nicht aber für das RR. In seiner Sensitivitätsanalyse, in der er die Studie REVEAL ausschließt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, sieht er keine statistischen signifikanten Unterschiede mehr – weder für das OR noch für die ARR (auch nicht für das RR).

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, der mittels der VAS des EQ-5D erhoben wird, liegen nur für 3 Studien verwertbare Daten vor. Für die Ranibizumab-Studie RESTORE fehlen Angaben zur Varianz, sodass diese Studie für den adjustierten indirekten Vergleich nicht herangezogen wird. Im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Die o. g. Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU. Allerdings betrachtet der pU die EQ-5D-VAS für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mit dem NEI VFQ-25 erhoben. Bis auf die Ranibizumab-Studie REVEAL liegen für alle Studien Daten vor. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Die o. g. Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU. Allerdings betrachtet der pU neben dem Gesamtscore des NEI VFQ-25 selektiv auch 2 Subskalen des NEI VFQ-25 (Aktivitäten in der Nähe, Aktivitäten in der Ferne) sowie die VAS des EQ-5D für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Nebenwirkungen

Nur für den Endpunkt SUE lagen für alle 4 Studien verwertbare Daten vor. Für die anderen betrachteten Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen für die Ranibizumab-Studien REVEAL keine Daten vor.

SUE

Für den Endpunkt SUE liegt ein Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität für die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID vor ($p = 0,134$). Mögliche Gründe für die Heterogenität bleiben unklar. Die Ergebnisse dieser Studien werden entsprechend nicht meta-analytisch zusammengefasst, sondern jeweils getrennt mit den beiden Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL in einem adjustierten indirekten Vergleich betrachtet (analog wird für die Sensitivitätsanalyse ohne REVEAL vorgegangen). In keiner der Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein größerer oder geringerer Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Die o. g. Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU. Allerdings fasst der pU die Studien VISTA und VIVID trotz vorliegender Heterogenität meta-analytisch zusammen und führt den adjustierten indirekten Vergleich auf Basis des gesamten Studienpools durch.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein größerer oder geringerer Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Die Einschätzung zum Endpunkt Abbruch wegen UE weicht insofern vom pU ab, als er beschreibt, dass für beide Ranibizumab-Studien keine Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UE vorliegen und der entsprechende adjustierte indirekte Vergleich nicht durchgeführt werden könne.

Okulare UE, Okulare SUE, Abbruch wegen okularer UE

Für die Endpunkte okulare UE, okulare SUE und Abbruch wegen okularer UE zeigt sich jeweils im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein größerer oder geringerer Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Die o. g. Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU. Allerdings betrachtet der pU den Endpunkt Abbruch wegen okularer UE nicht.

2.3.2.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Aflibercept werden keine Subgruppenanalysen betrachtet (siehe Abschnitt 2.6.2.5.2). Dies weicht vom pU ab, der für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität Subgruppenanalysen vorlegt. Allerdings leitet er keine Aussage zum Zusatznutzen auf Basis von Subgruppen ab.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Fragestellung 1 auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

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.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea weder einen Beleg für einen Zusatznutzen noch einen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab.

Tabelle 14 liefert einen Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Endpunktebene.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aflibercept vs. Ranibizumab

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Aflibercept vs. Ranibizumab Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	RR: 1,18 [0,07; 20,70] ^c p = 0,909	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	RR: 1,21 [0,73; 1,98] ^{c,d} p = 0,454	Zusatznutzen nicht belegt
	RR: 0,83 [0,51; 1,35] ^{c,e} p = 0,453	
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS- Buchstaben	RR: 0,31 [0,09; 1,04] p = k. A.	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	RR: 3,91 [-0,43; 8,25] p = k. A.	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NEI VFQ-25 Gesamtscore	RR: -1,83 [-5,73; 2,06] p = k. A.	Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	RR: 0,63 [0,37; 1,07] ^{c,d} p = 0,088	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
	RR: 0,98 [0,53; 1,84] ^{c,e} p = 0,949	
Abbruch wegen UE	RR: 0,52 [0,13; 2,11] ^c p = 0,358	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Okulare UE ^f	RR: 0,83 [0,59; 1,16] p = k. A.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Okulare SUE ^f	RR: 2,19 [0,09; 53,62] p = k. A.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen okularer UE ^f	RR: 0,79 [0,02; 36,73] ^c p = 0,902	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: eigene Berechnung d: Wegen heterogener Ergebnissen zwischen den Aflibercept-Studien getrennte Betrachtung der Studien: Effektschätzer gilt für VISTA vs. Ranibizumab e: Wegen heterogener Ergebnissen zwischen den Aflibercept-Studien getrennte Betrachtung der Studien: Effektschätzer gilt für VIVID vs. Ranibizumab f: Ergebnis bezieht sich auf das Studienauge</p> <p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau verbleiben auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse weder positive noch negative Effekte für Aflibercept.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Zunächst werden die Quellen dargestellt, die ausschließlich die jeweilige eingeschlossene Studie betreffen, anschließend erfolgt die Darstellung von Quellen, die mehrere der eingeschlossenen Studien betreffen.

VISTA

Bayer HealthCare. A double-masked, randomized, active-controlled, phase 3 study of the efficacy and safety of intravitreal administration of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema: study 14299; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Regeneron Pharmaceuticals. A double-masked, randomized, active-controlled, phase 3 study of the efficacy and safety of intravitreal administration of VEGF trap-eye in patients with diabetic macular edema: study VGFT-OD-1009.03; statistical analysis plan; final [unveröffentlicht]. 2013.

Regeneron Pharmaceuticals. A double-masked, randomized, active-controlled, phase 3 study of the efficacy and safety of intravitreal administration of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema: study VGFT-OD-1009; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2013.

Regeneron Pharmaceuticals. Study of intravitreal administration of VEGF Trap-Eye (BAY86-5321) in patients with diabetic macular edema (VISTA DME): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 11.02.2014 [Zugriff: 19.08.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363440>.

VIVID

Bayer. VEGF Trap-Eye in vision impairment due to DME (VIVID-DME) [online]. In: Clinicaltrials.gov. 30.04.2014 [Zugriff: 20.05.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331681>.

Bayer HealthCare. A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema: study 91745; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Bayer HealthCare. A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema: study 91745; documentation of statistical methods [unveröffentlicht]. 2013.

Bayer HealthCare. A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema: study 91745; final protocol, including any amendments [unveröffentlicht]. 2013.

RESTORE

Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO et al. Supplemental material for "The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 615-25": appendix 1-4 [online]. 2011 [Zugriff: 07.11.2014]. URL: <http://www.aaojournal.org/cms/attachment/2020137131/2039955369/mmc8.pdf>.

Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A et al. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(10): 1339-1347.

Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A et al. Supplementary online content for "Patient-reported visual function outcomes after ranibizumab treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(10): 1339-1347" [online]. 2013 [Zugriff: 07.11.2014]. URL: http://archophth.jamanetwork.com/data/Journals/OPHTH/927866/EOI130142supp1_prod.pdf.

Novartis. A 12 month core study to assess the efficacy and safety of ranibizumab (intravitreal injections) in patients with visual impairment due to diabetic macular edema and a 24 month open-label extension study (RESTORE): full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 26.03.2013 [Zugriff: 25.02.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00687804>.

Novartis. An open-label, multi-center, 24-month extension study to evaluate the safety of ranibizumab as symptomatic treatment for visual impairment due to diabetic macular edema in patients who have completed the RESTORE trial [online]. In: *Novartis Clinical Trial Results Database*. 17.01.2013 [Zugriff: 18.11.2014]. URL: <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=7803>.

Novartis Pharma. A 12 month core study to assess the efficacy and safety of ranibizumab (intravitreal injections) in patients with visual impairment due to diabetic macular edema and a 24 month open-label extension study (RESTORE): study results [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 26.03.2013 [Zugriff: 25.06.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00687804>.

REVEAL

Fong AH, Lai TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. Clin Interv Aging 2013; 8: 467-483.

Novartis. Efficacy and safety of ranibizumab (intravitreal injections) in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (REVEAL): history of changes [online]. In: Clinicaltrials.gov. 18.09.2012 [Zugriff: 13.04.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/archive/NCT00989989>.

Novartis. Efficacy and safety of ranibizumab (intravitreal injections) in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (REVEAL): study results [online]. In: Clinicaltrials.gov. 18.09.2012 [Zugriff: 13.04.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00989989>.

Novartis. Efficacy and safety of ranibizumab (intravitreal injections) in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (REVEAL): tabular view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 18.09.2012 [Zugriff: 13.04.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00989989>.

VISTA und VIVID

Bayer HealthCare. Additional efficacy results for VIVID-DME and VISTA-DME 1-year data (Nachberechnung BCVA 07.04.2014) [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer HealthCare. Additional efficacy results for VIVID-DME and VISTA-DME 1-year data (Nachberechnung HEOR EQ5 Q01 24.07.2014) [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer HealthCare. Additional tables for selected efficacy endpoints pool 1 DME 1y (Nachberechnung 1y HEOR additional tables alpha 5 perc 15.07.2014) [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer HealthCare. Additional tables for selected efficacy endpoints pool 1 DME 1y (Nachberechnung 17.07.2014 HEOR averaged change new subgroups) [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer HealthCare. Eylea (aflibercept solution for injection) for the treatment of patients with visual impairment due to diabetic macular oedema: global value dossier; final [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer HealthCare. Pool 1 DME 1y forest plots (Nachberechnung 15.07.2014 HEOR forest plots alpha 5 perc) [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer HealthCare, Regeneron Pharmaceuticals. Integrated analysis of efficacy and safety of intravitreal administration of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema (DME): 1y data; global integrated analysis; pool 1 - efficacy and safety; version no 1.0 [unveröffentlicht]. 2013.

Bayer HealthCare, Regeneron Pharmaceuticals. Integrated analysis of efficacy and safety of intravitreal administration of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema (DME): 1y data; global integrated analysis; pool 1 - safety; version no 1.1 [unveröffentlicht]. 2013.

Bayer Vital. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse (OR, RR, ARR) für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 / ≥ 10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ VISTA und VIVID [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer Vital. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse (OR, RR, ARR) für unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit VISTA und VIVID [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer Vital. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ VISTA und VIVID [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer Vital. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ VISTA und VIVID [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer Vital. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ VISTA und VIVID [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer Vital. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ VISTA und VIVID [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer Vital. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ VISTA und VIVID [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer Vital. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ VISTA und VIVID [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer Vital. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ VISTA und VIVID [unveröffentlicht]. 2014.

Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2247–2254.

Regeneron Pharmaceuticals. VISTA/VIVID integrated analysis: DME pool 1 ISS week 52 analysis [unveröffentlicht]. 2013.

Regeneron Pharmaceuticals. VISTA/VIVID integrated analysis: DME pool 1 week 52 analysis [unveröffentlicht]. 2013.

Regeneron Pharmaceuticals. Nachberechnungen Protocol: DME integrated analysis - pool 1 week 52 analysis (DME_IA_ISE_a95_pdf_15JUL2014) [unveröffentlicht]. 2014.

Regeneron Pharmaceuticals, Bayer HealthCare. Integrated analysis of efficacy and safety of intravitreal administration of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema (DME): final integrated statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL

Bayer Vital. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen Lebensqualität (QoL) für den indirekten Vergleich [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer Vital. Nachberechnungen: adjustierter indirekter Vergleich für die Studien VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer Vital. Nachberechnungen: zusätzliche Berechnungen (Effektmaße OR, RR, ARR) aus den Studien VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL [unveröffentlicht]. 2014.

2.4 Fragestellung 2: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Aflibercept (bis zum 06.08.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Aflibercept (letzte Suche am 24.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu Aflibercept (letzte Suche am 27.06.2014)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.06.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.06.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Aflibercept (letzte Suche am 02.10.2014)
- Suche in Studienregistern zu Aflibercept (letzte Suche am 02.10.2014)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.10.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.10.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Fragestellung zu Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ **ohne** Beteiligung der Fovea legt der pU keine Daten vor.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ **ohne** Beteiligung der Fovea keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Patientengruppe mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ **ohne** Beteiligung der Fovea nicht betrachtet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 15 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Aflibercept im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ bei Beteiligung der Fovea ^a	Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea ^a	Fokal / grid-Laserfotokoagulation	Zusatznutzen nicht belegt
a: Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt. DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study		

Die Aussage zum Zusatznutzen weicht von der des pU ab, der für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ **mit** Beteiligung der Fovea einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ **ohne** Beteiligung der Fovea nicht betrachtet.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab, der innerhalb des Anwendungsgebietes 2 Patientengruppen unterscheidet und jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festlegt: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ

- **mit** Beteiligung der Fovea: zweckmäßige Vergleichstherapie ist Ranibizumab
- **ohne** Beteiligung der Fovea: zweckmäßige Vergleichstherapie ist Fokal / grid-Laserfotokoagulation

Laut pU sei eine Aufteilung des Anwendungsgebietes in 2 von ihm als Subgruppen bezeichneten Populationen nicht erforderlich, da eine Subgruppe bestehend aus Patienten **ohne** foveale Beteiligung im Anwendungsgebiet nicht existiere (siehe Abschnitt 3.1.2, Modul 3 C).

Tabelle 16 stellt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie der Wahl des pU gegenüber.

Tabelle 16: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA und des pU

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ bei Beteiligung der Fovea ^a	Ranibizumab	Ranibizumab
Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea ^a	Fokal / grid-Laserfotokoagulation	^b

a: Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.
b: Der pU argumentiert, dass eine Subgruppe bestehend aus Patienten ohne foveale Beteiligung im Rahmen des Anwendungsgebietes nicht existiert.
DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study;
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Gemäß pU trete eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ nur bei Beteiligung der Fovea auf und somit würden die Patienten mit einer rein extrafovealen Pathologie keine auf das DMÖ rückführbaren Visusbeeinträchtigungen aufweisen.

Der pU bezieht sich zunächst einmal darauf, dass der direkte Zusammenhang zwischen fovealer Beteiligung und einer Sehverschlechterung im Rahmen eines Makulaödems allein

aus den anatomischen Besonderheiten des menschlichen Auges zu erklären sei. Da die Fovea centralis, der zentrale Bezirk der Makula, sich durch die höchste Dichte von Sehzellen der gesamten Netzhaut auszeichne, sei wiederum eine Sehverschlechterung in Zusammenhang mit einem DMÖ immer auf die foveale Beteiligung zurückzuführen. Es gebe Patienten, die zugleich an einer Visusbeeinträchtigung und einem Makulaödem ohne Foveabeteiligung litten, jedoch sei die Visusbeeinträchtigung bei diesen Patienten auf eine andere Ursache zurückzuführen (z. B. nennt der pU hierzu ischämische Veränderungen von Makula und Fovea oder Veränderungen im Rahmen einer proliferativen diabetischen Retinopathie).

Aus den vom pU zitierten Quellen zu Gründen einer Visusbeeinträchtigung geht zwar hervor, dass bei einem Diabetes mellitus weitere Augenerkrankungen potenziell zu einer Beeinträchtigung der Sehschärfe führen können [11-13], es lässt sich allerdings nicht schlussfolgern, dass bei einer Visusbeeinträchtigung bei Vorliegen eines DMÖ ohne foveale Beteiligung das DMÖ selbst als Ursache auszuschließen ist. Arbeiten, die der pU in seiner in Modul 3 C vorliegenden Argumentation zitiert, beschreiben hingegen, dass die Sehschärfe bzw. der Sehverlust komplex und noch nicht vollkommen verstanden sei, gerade auch weil es viele verschiedene Gründe gibt, die dazu beitragen können [14,15] (siehe auch unten).

Der pU folgert aus einer Arbeit von Scott 2009, dass der überwiegende Anteil von Patienten mit klinisch signifikantem Makulaödem ohne foveale Beteiligung eine nahezu unbeeinträchtigte Sehschärfe aufweist [16]. Scott 2009 beschreibt Ergebnisse basierend auf einer kleinen, selektiv zusammengestellten Population (24 Patienten bzw. 24 Augen) aus einer größeren RCT. Aus Scott 2009 lässt sich nicht schlussfolgern, dass eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ohne foveale Beteiligung generell ausgeschlossen werden kann.

Der pU führt andere Publikationen an, in denen Korrelationen zwischen zentraler Netzhautdicke und Sehschärfe bei Patienten mit einem DMÖ untersucht wurden [14,15,17-21]. Die Arbeiten beschreiben eine (meist nur moderate) Korrelation. Insgesamt liefern diese Arbeiten keine Nachweise dafür, dass bei einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ immer eine foveale Beteiligung vorliegen muss bzw. eine Visusbeeinträchtigung ohne Foveabeteiligung nicht möglich ist.

In der Argumentation des pU zum Zusammenhang zwischen Visusbeeinträchtigung und Lage des DMÖ nimmt die Arbeit von Gardner 2009 einen zentralen Stellenwert ein [14]. Gemäß pU belege diese Arbeit einen solchen Zusammenhang und es wurde „gezeigt, dass es nur dann zu einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems kommt, wenn das Zentrum der Fovea betroffen ist.“. Der pU präsentiert eine Abbildung aus der Arbeit von Gardner 2009, in der die bestkorrigierte Sehschärfe in Abhängigkeit von der Entfernung des DMÖ vom Zentrum der Fovea dargestellt ist (Modul 3 C, Abbildung 1). Zwar hatten die Patienten, bei denen das Zentrum der Fovea betroffen ist, in dieser Untersuchung durchschnittlich eine statistisch signifikant schlechtere Sehschärfe, als Patienten, deren DMÖ nicht im Zentrum der Fovea lag. Allerdings lässt sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten, dass nicht auch Patienten ohne foveale Beteiligung eine Beeinträchtigung der Sehschärfe aufwiesen. Die

Autoren der Publikation selbst sind vorsichtig in ihren Schlussfolgerungen. Sie diskutieren, dass die genauen Mechanismen durch die es bei Vorliegen eines DMÖ zum Verlust der Sehschärfe komme, bisher noch schlecht verstanden seien und durch ihre Arbeit nicht bestimmt werden können. Sie schlussfolgern, dass ein im Zentrum der Fovea liegendes DMÖ stark mit Sehverlust assoziiert ist, sie treffen aber nicht die Aussage, die der pU trifft, dass es nur bei einem im Zentrum der Fovea liegendem DMÖ zu einer Visusbeeinträchtigung kommt.

Auch die Autoren der Studie des *Diabetic Retinopathy Clinical Researchs Networks* diskutieren ihre Ergebnisse dahingehend, dass die Sehschärfe bei jeglicher Verdickung der zentralen Netzhaut stark variieren kann [15]. So gab es in dieser Studie einerseits Patienten, die trotz einer Verdickung der zentralen Netzhaut keine eingeschränkte Sehschärfe aufwiesen und andererseits Patienten deren Sehschärfe auch ohne eine Verdickung der zentralen Netzhaut unter einer Visusbeeinträchtigung litten.

In der Arbeit von Nunes 2010 sei laut pU gezeigt worden, dass ein Zusammenhang zwischen zentraler Netzhautdicke und Sehverschlechterung nur dann vorliege, wenn ein DMÖ die Fovea direkt betreffe und dass bei DMÖ ohne foveale Beteiligung eine solche Korrelation nicht gezeigt werden könne [19]. Hier ist darauf hinzuweisen, dass Nunes 2010 auch für Patienten mit einem DMÖ im Zentrum der Fovea beschreibt, dass „nur eine moderate“ Korrelation vorlag. Die Autoren schlussfolgern, dass in Augen mit einem DMÖ die Netzhautdicke nicht per se gut mit der Sehschärfe korreliere.

An anderer Stelle des Dossiers (Modul 2, Abschnitt 2.1.2) erläutert der pU den Wirkmechanismus der Laserbehandlung. Dabei beschreibt er, dass im ETDRS etablierten Behandlungsschema Läsionen behandelt würden, die sich zwischen 500 und 3500 µm um das Zentrum der Makula befinden. Etwas später im selben Abschnitt beschreibt der pU, dass die fokale bzw. grid-Laserfotokoagulation die Schwere eines DMÖ lindere, aber selten zu einer vollständigen Rückbildung des Ödems oder gar zu einer Wiederherstellung der Sehschärfe führe. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Laserfotokoagulation auch das Ziel hat, beim DMÖ ohne foveale Beteiligung die Sehschärfe zu verbessern und, dass eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ auch ohne foveale Beteiligung möglich sein kann.

Zusammenfassend weist der pU nicht nach, dass eine Population aus Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea nicht existiert. Die Begründung des pU für die Abweichung von der Festlegung des G-BA ist nicht ausreichend. Die Nutzenbewertung erfolgt daher gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien getrennt für die beiden Patientengruppen im Anwendungsgebiet.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich mit Ranibizumab im Anwendungsgebiet Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ bei Erwachsenen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCTs zu bewerten. Die Zielpopulation umfasst dabei erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, bei denen eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ vorliegt.

Der Fragestellung des pU und den daraus resultierenden Einschlusskriterien wird nur teilweise gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden erläutert.

Fragestellung

Da der pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abweicht, differenziert er in seiner Fragestellung nicht zwischen Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ mit oder ohne Beteiligung der Fovea. Folglich nennt der pU für die Bewertung des Zusatznutzens nur Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie und nicht auch die fokale / grid-Laserfotokoagulation.

Wie in Abschnitt 2.6.1 beschrieben, wird für die vorliegende Nutzenbewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt. Daraus resultieren 2 Fragestellungen, die sich aus den beiden vom G-BA benannten Patientengruppen ableiten:

- Fragestellung 1: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ bei Beteiligung der Fovea
- Fragestellung 2: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea

Einschlusskriterien

Population

Der pU schließt Studien an Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ infolge einer Diabetes mellitus-Erkrankung ein. Grundsätzlich wird diesem Kriterium zugestimmt, aber darauf hingewiesen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung hierunter explizit sowohl Patienten mit als auch Patienten ohne Beteiligung der Fovea zu verstehen sind.

Intervention

Als Interventionen benennt der pU sowohl Aflibercept als auch Ranibizumab. Vermutlich deckt er damit neben den Einschlusskriterien für einen direkten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab auch die Einschlusskriterien für Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich beider Wirkstoffe ab. Vor diesem Hintergrund fehlt die Benennung der Laserfotokoagulation, die für die Fragestellung 2 eine relevante Intervention ist.

Der pU gibt an, Studien einzuschließen, in denen Aflibercept und Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung eingesetzt wurden, allerdings unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudien. Dem Vorgehen wird dahingehend gefolgt, dass die Zulassungsstudien

grundsätzlich bezüglich ihrer Eignung für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung bewertet werden. Dies schließt auch die Prüfung der zulassungskonformen Anwendung der zu prüfenden Interventionen in den Studien ein.

Komparator

Der pU betrachtet ausschließlich Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diesem Komparator wird allerdings nur für die Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea zugestimmt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird auch die Fragestellung zu Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea betrachtet. Für sie ist die Laserfotokoagulation (fokal oder grid) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und fehlt somit als Komparator in den Einschlusskriterien des pU. Der pU nennt zwar die Laserfotokoagulation in seinen prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien, adressiert hier aber vermutlich den Brückenkompator für einen möglichen indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab, da aus Abschnitt 4.2.5.3, Modul 4 C, hervorgeht, dass der pU die Laserfotokoagulation als Brückenkompator wählt.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.6.2.5.3 dargestellt.

Studiendauer

Der pU nimmt keine Einschränkungen der Studiendauer vor. Eine Begründung für die fehlende Einschränkung nennt er nicht. Da es sich beim DMÖ um eine nicht lebensbedrohliche chronische Erkrankung mit entsprechender Langzeitbehandlung handelt, wird für die Nutzenbewertung in Anlehnung an eine entsprechende Leitlinie eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten für sinnvoll erachtet [22].

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die

Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die einzuschließenden RCTs gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14 inklusive CONSORT-Flowchart). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die vom pU berücksichtigten Patientencharakteristika reichen für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation weitgehend aus. Die in Tabelle 7 dargestellten Patientencharakteristika weichen daher von denjenigen in Modul 4 C, Tabelle 4-14 nur geringfügig ab. So wurde der für die vorliegende Bewertung der DMÖ-Typ (fokal / diffus) ergänzt und auf die Darstellung von anderen Merkmalen verzichtet, wie zum Beispiel Gewicht und Körpergröße, die bereits durch die den dargestellten BMI abgebildet sind.

Endpunkte

Der pU benennt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.6.2.5.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 C des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Meta-Analysen und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird im Wesentlichen gefolgt. Der pU gibt jedoch an, Studien auch bei einem Hinweis auf Heterogenität ($0,05 \leq p < 0,20$) zu aggregieren. Der Umgang mit Heterogenität in der vorliegenden Nutzenbewertung wird weiter unten beschrieben (siehe Abschnitt zur Homogenitätsannahme).

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 C in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und Auswahl der Faktoren wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die für direkt vergleichende RCTs im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Das Dossier enthält in Modul 4 C in Abschnitt 4.2.5.6 Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde.

Die vom pU durchgeführten adjustierten indirekten Vergleiche folgen dem methodischen Ansatz von Bucher [8]. Hierbei wird aus Effekten, die beim Vergleich der Verum- oder Kontrollbehandlung mit derselben gemeinsamen Vergleichsbehandlung (Brückenkomparator) beobachtet werden, der eigentlich interessierende Effekt von Verum- vs. Kontrollbehandlung berechnet. Falls die Effekte von Kontroll- vs. Vergleichsbehandlung oder Verum- vs. Vergleichsbehandlung in mehreren Studien untersucht werden, wird ein gemeinsamer Effekt für den jeweiligen Vergleich als gepoolter Effekt einer Meta-Analyse berechnet. Für den Vergleich von Aflibercept vs. Laserfotokoagulation liegen für die stetigen Endpunkte der beiden Studien zusätzlich, auf individuellen Patientendaten basierende Meta-Analysen vor. Diese Auswertungsverfahren werden vom pU jedoch nicht im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt. Stattdessen werden die aggregierten Effekte für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen. Insgesamt ist der methodische Ansatz des pU zur Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches ausreichend präzise formuliert. Dieser Methodik wird gefolgt.

Der pU beschreibt, dass die Laserbehandlung der Brückenkomparator ist und keine weiteren Brückenkomparatoren vorliegen. Das ist nachvollziehbar, da keine anderen Studien vorliegen, die einen Vergleich über einen anderen Brückenkomparator zulassen.

Untersuchung der zentralen Annahmen zur Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen

Allen adjustierten indirekten Vergleichen und Netzwerk Meta-Analysen liegen 3 zentrale Annahmen zugrunde, die eine Prüfung erfordern. Hierzu zählen die Ähnlichkeitsannahme, Homogenitätsannahme und Konsistenzannahme [23].

- Ähnlichkeitsannahme

Die Ähnlichkeitsannahme setzt voraus, dass alle in den adjustierten indirekten Vergleich eingehenden Studien über alle Interventionen hinweg bezüglich möglicher Effektmodifikatoren vergleichbar sind [24]. Diese Annahme kann nicht mit statistischen Methoden untersucht werden. Sie sollte aber mit einer sorgfältigen Untersuchung der eingehenden Studien geprüft werden. Der pU macht zur Untersuchung der Ähnlichkeit der Studien zwar keine Angaben in Abschnitt 4.2.5.6 (Modul 4 C), beschreibt allerdings in Abschnitt 4.4.1 (Modul 4 C) welche Aspekte hierbei zu beachten sind und bezieht sich auf Song 2009 [25]. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

- Homogenitätsannahme

Wie im Dossier (Modul 4 C in Abschnitt 4.2.5.6) ersichtlich, untersucht der pU zwar die Heterogenität der paarweisen Vergleiche, er beschreibt allerdings, dass er nur bei erheblicher Heterogenität ($I^2 \geq 70\%$) die Studienergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nicht zur Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen bzw. größeren/geringeren Schaden heranzieht. An anderer Stelle des Dossiers (Modul 4 C, Abschnitt 4.4.1) beschreibt der pU hingegen, dass eine Voraussetzung für die meta-analytische Zusammenfassung von Ergebnissen ist, dass Ergebnisse zwischen Studien homogen sein sollten und bezieht sich hierbei auf Song 2009 [25]. Für den adjustierten indirekten Vergleich passt der pU für jeden Endpunkt sowohl Modelle mit festen als auch mit zufälligen Effekten an und gibt an, dass das Modell mit zufälligen Effekten für den Umgang mit Heterogenität bevorzugt werden soll.

Der Methodik zum Umgang mit Heterogenität wird nicht gefolgt. Die Homogenitätsannahme ist eine wesentliche Annahme des adjustierten indirekten Vergleichs. Diese Annahme sollte bereits im Rahmen der eingehenden direkten paarweisen Vergleiche sichergestellt werden. Es ist kein adäquates Vorgehen, bedeutsam heterogene Studienpools für direkte Vergleiche in einen indirekten Vergleich zu überführen. Dieser bedeutsamen Heterogenität kann auch nicht durch die Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten für den adjustierten indirekten Vergleich Rechnung getragen werden. Die Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen, in die paarweise Vergleiche eingehen, bei denen bedeutsame Heterogenität vorliegt, können nicht berücksichtigt werden. In der vorliegenden Bewertung liegt nur für den Endpunkt SUE eine bedeutsame Heterogenität zwischen den beiden Aflibercept-Studien vor. Aus diesem Grund wird für diesen Endpunkt der adjustierte indirekte Vergleich basierend auf den einzelnen Studien (VISTA vs. Ranibizumab, VIVID vs. Ranibizumab) selbst berechnet, um zu prüfen, ob diese zu gleichen qualitativen Aussagen führen.

- Konsistenzannahme

Der pU gibt an, dass keine Untersuchung der Konsistenz im Modell möglich ist, da keine direkt vergleichenden Studien zu Aflibercept vs. Ranibizumab vorliegen.

Die Einschätzung des pU zu direkt vergleichenden Studien zu Aflibercept vs. Ranibizumab wird geteilt. Das Fehlen der Konsistenzuntersuchung wird bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit berücksichtigt.

Zusammenfassend weisen Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen mit einer besonders guten methodischen Qualität, die maßgeblich auf Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial basieren, können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Der für eine Hochstufung notwendige Aspekt der Konsistenzprüfung fehlt jedoch in diesem Dossier. Die adjustierten indirekten Vergleiche haben daher eine geringe Ergebnissicherheit.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält zwar in Modul 4 C in Abschnitt 4.2.5.6 keine Angaben dazu, welche Methodik bzw. welche Auswahl der Subgruppen zur Evaluation von Effektmodifikatoren im adjustierten indirekten Vergleich, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Allerdings benennt der pU potenzielle Effektmodifikatoren in Modul 4 C, Abschnitt 4.2.5.5, die er im adjustierten indirekten Vergleich betrachten möchte. Dabei weist er u. a. darauf hin, dass für die Ranibizumab-Studie REVEAL keine Angaben zu Subgruppenanalysen vorliegen.

Die vom pU präsentierten Subgruppenanalysen für den adjustierten indirekten Vergleich werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe hierzu Abschnitt 2.6.2.5.2). Eine Kommentierung der Methodik entfällt daher.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat in MEDLINE den Studienfilter von Robinson und Dickersin aus dem Jahr 2002 [26] nicht vollständig übertragen. Anstatt der NOT-Verknüpfung mit „animal[mh] NOT human[mh]“ hat der pU die Suche durch eine AND-Verknüpfung mit dem Schlagwort „Humans“ stark eingeschränkt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Publikationen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden [27] (wie beispielsweise die relevante Publikation Korobelnik et al. (2014) [28]). Zudem ist der Filter von Robinson und Dickersin (2002) [26] nicht mehr aktuell, denn die beiden Schlagwörter „evaluation studies“ und „comparative study“ existieren seit 2008 nicht mehr in MEDLINE.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat in der Strategie im EU-CTR eine sehr umfangreiche Suchsyntax dargestellt, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden. Während der pU mit seiner Suchsyntax keine Treffer erzielte, konnten durch eine Anpassung der Suchsyntax 6 Treffer erzielt werden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Aflibercept identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Ranibizumab durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat in MEDLINE den Filter von Robinson und Dickersin aus dem Jahr 2002 [26] nicht vollständig übertragen. Anstatt der NOT-Verknüpfung mit „animal[mh] NOT human[mh]“ hat der pU die Suche durch eine AND-Verknüpfung mit dem Schlagwort „Humans“ stark eingeschränkt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Publikationen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden [27]. Zudem ist der Filter von Robinson und Dickersin (2002) [26] nicht mehr aktuell, denn die beiden Schlagwörter „evaluation studies“ und „comparative study“ existieren seit 2008 nicht mehr in MEDLINE.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Ranibizumab durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels

Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde eine zusätzliche, potenziell relevante Studie (LUCIDATE) für den adjustierten indirekten Vergleich Aflibercept vs. Ranibizumab über den gemeinsamen Brückenkomparator (Laserfotokoagulation) identifiziert [3]. Der pU identifiziert diese Studie ebenfalls im Rahmen seiner Recherchen, schließt sie jedoch aufgrund eines ungeeigneten Studiendesigns von der Bewertung aus (siehe Modul 4 C, Tabelle 4-235 und Tabelle 4-237). Diesem Ausschlussgrund kann auf Basis der vorliegenden Daten zur LUCIDATE-Studie nicht gefolgt werden. Der vom pU in Modul 4 C des Dossiers dargestellte Studienpool ist somit unvollständig und der mögliche Einfluss der vom pU ausgeschlossenen LUCIDATE-Studie auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung wird nachfolgend eingeschätzt (zur Diskussion der Bedeutung der LUCIDATE-Studie siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept vs. Ranibizumab für die Fragestellung 1 schließt der pU insgesamt 4 RCTs ein. 2 dieser RCTs untersuchen Aflibercept vs. Laserfotokoagulation (VISTA und VIVID) und 2 RCTs untersuchen Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation (RESTORE und REVEAL). Diese Studien zieht der pU für einen adjustierten indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab über den gemeinsamen Brückenkomparator (Laserfotokoagulation) heran.

Identifizierung einer weiteren potenziell relevanten Ranibizumab Studie: LUCIDATE

Wie in Abschnitt 2.6.2.3.1 bereits erwähnt, wurde für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept vs. Ranibizumab eine weitere potenziell relevante Studie zum Vergleich von Ranibizumab mit Laserfotokoagulation identifiziert (LUCIDATE). Der pU schließt diese Studie aufgrund eines ungeeigneten Studiendesigns aus, ohne die mangelnde Eignung näher zu charakterisieren.

Die Charakteristika der LUCIDATE-Studie sind in Anhang B dargestellt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine kleine monozentrische RCT, in die insgesamt 37 erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ randomisiert wurden. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen.

Grundsätzlich deckt die LUCIDATE-Studie die Fragestellung 1 ab. Der Ausschlussgrund des pU ist somit nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus, gehen aus der Publikation zur LUCIDATE-Studie keine Informationen hervor, die unmittelbar gegen eine hinreichende

Ähnlichkeit dieser Studie mit den 4 vom pU eingeschlossenen Studien sprechen. Die Studie wird grundsätzlich als relevant für den Studienpool eingeschätzt.

In der LUCIDATE-Studie wurden die patientenrelevanten Endpunkte Sehschärfe und Nebenwirkungen untersucht (zu patientenrelevanten Endpunkten für die Nutzenbewertung siehe Abschnitt 2.6.2.5.3). Der Endpunkt Sehschärfe wurde in der LUCIDATE-Studie als BCVA zu Studienbeginn und Studienende erhoben. Solche Auswertungen lagen ebenfalls für alle 4 Studien vor, die der pU in den adjustierten indirekten Vergleich einschließt (siehe Modul 4 C). Die beobachteten Größenordnungen der Effekte zu diesem Endpunkt in der LUCIDATE-Studie sind mit denen in der RESTORE- und REVEAL-Studie vergleichbar. So betrug die mittlere Veränderung (SD) in der LUCIDATE-Studie für Ranibizumab vs. Laser 6 (keine Angabe) vs. -0,9 (keine Angabe). In der RESTORE-Studie lag die mittlere Veränderung (SD) bei 6,8 (8,3) vs. 0,98 (11,4) und in der REVEAL-Studie bei 6,6 (7,7) vs. 1,8 (8,3). Eine Überprüfung dazu, ob die LUCIDATE-Studie zu anderen Ergebnissen für diesen Endpunkt im indirekten Vergleich geführt hätte, wurde nicht durchgeführt, da keine Angaben zur Varianz der mittleren Veränderung der BCVA nach 48 Wochen vorlagen. Aufgrund der ähnlich großen Effekte wird aber davon ausgegangen, dass das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleiches unter Einschluss der LUCIDATE-Studie für den Vergleich Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation zum Endpunkt Sehschärfe mit großer Wahrscheinlichkeit kein bedeutsam abweichendes Ergebnis liefern würde.

Zur Auswertung von Nebenwirkungen liegen aus der LUCIDATE-Studie keine geeigneten Analysen vor. So wurden UE nicht als Anteil von Patienten mit mindestens einem Ereignis ausgewertet, sondern es wurden alle Ereignisse gezählt. Zur Auswertung von UE könnte die LUCIDATE-Studie nicht für die Nutzenbewertung von Aflibercept herangezogen werden.

Insgesamt ist der Studienpool des pU aufgrund des Ausschlusses der LUCIDATE-Studie unvollständig. Allerdings hätten die Ergebnisse dieser Studie vermutlich keine bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs. Somit wird die vorliegende Nutzenbewertung auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt.

Fragestellung 2: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept vs. Laserfotokoagulation (fokal oder grid) zur Fragestellung 2 schließt der pU keine Studie ein (siehe Abschnitt 2.6.1).

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier wurden keine RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

2.6.2.5.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) des Dossiers.

Das Studiendesign und die Population der 2 Aflibercept-Studien VISTA und VIVID sind nachvollziehbar und umfassend beschrieben. Für die Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL stellt der pU zwar die Angaben tabellarisch dar, verzichtet aber auf eine weitere Beschreibung.

Der pU äußert sich hier nicht dazu, ob die von ihm eingeschlossenen Studien ausreichend ähnlich sind, um sie grundsätzlich in einen adjustierten indirekten Vergleich einzuschließen. Bei der Ergebnisdarstellung der adjustierten indirekten Vergleiche bezieht der pU sich auf Endpunktebene (teils nur grob) darauf, ob die Studien ähnlich sind. An anderer Stelle des Dossiers (Modul 4 C, Abschnitt 4.5.1) geht er etwas ausführlicher auf die Ähnlichkeit der Studien ein (entsprechende Kommentierung siehe Abschnitt 2.6.2.9.1).

Auf einen zentralen Aspekt der Ähnlichkeit der Studien geht der pU allerdings nicht ein. So beschreibt er in seinem Dossier nicht, ob die in die Ranibizumab-Studien eingeschlossenen Patienten ein DMÖ mit fovealer Beteiligung aufweisen. Er geht in Modul 3 C davon aus, dass sämtliche klinische Studien in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Ödems“ ausschließlich Patienten umfassen, die eine foveale Beteiligung aufweisen. Diese Aussage trifft zwar auf die beiden für die Zulassungserweiterung von Aflibercept durchgeführten Studien VISTA und VIVID zu, in die ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die ein DMÖ mit Beteiligung des Makulazentrums aufwiesen (siehe Tabelle 5), allerdings war eine Beteiligung der Fovea bei den vom pU im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigten Ranibizumab-Studien (RESTORE und REVEAL) kein Kriterium für den Patienteneinschluss. In diese beiden Studien wurden Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ eingeschlossen, es bleibt zunächst aber unklar, ob bei diesen Patienten die Fovea beteiligt war oder nicht.

Die Patienten in der Studie RESTORE wiesen zu Studienbeginn eine mittlere zentrale Netzhautdicke (Standardabweichung [SD]) von 426,6 (118) bzw. 412,4 (124) μm auf (siehe Tabelle 7). Daraus lässt sich unter der Annahme einer Normalverteilung ableiten, dass im Ranibizumab-Arm 85,8 % und im Laserfotokoagulations-Arm 81,8 % der Patienten eine zentrale Netzhautdicke von $\geq 300 \mu\text{m}$ aufwiesen (eigene Berechnung). Dieser Schwellenwert entspricht dem Einschlusskriterium für die Netzhautdicke in der VIVID-Studie (für die VISTA-Studie wurde dies nicht definiert). Auch eine Publikation des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [29] bestätigt, dass nur ein kleiner Anteil von Patienten der gesamten RESTORE-Studie (bezogen auf alle 3 Studienarme) eine zentrale Netzhautdicke

unterhalb von 300 µm hatte (49 von 345 Patienten, ca. 14 %). Die Daten zur zentralen Netzhautdicke zur RESTORE-Studie legen damit nahe, dass die Mehrzahl der Patienten in dieser Studie eine Foveabeteiligung aufwies. Für die Studie REVEAL liegen nur wenige Informationen vor. Angaben zur zentralen Netzhautdicke stehen für die gesamte Studienpopulation zur Verfügung, nicht für die einzelnen Interventionsgruppen. Die zentrale Netzhautdicke beträgt hier 421,9 µm, Angaben zur Varianz fehlen (siehe Tabelle 7). Dieser Wert ist vergleichbar mit den Werten zu Studienbeginn von RESTORE. Da die Einschlusskriterien der Studien RESTORE und REVEAL zum DMÖ vergleichbar sind, wird für die Studie REVEAL für die vorliegende Nutzenbewertung die Annahme getroffen, dass die Mehrzahl der Patienten eine Beteiligung der Fovea aufwies.

Insgesamt werden alle 4 Studien für die Fragestellung 1 herangezogen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Ranibizumab-Studien nur unter der Annahme, dass die Mehrzahl der Patienten eine Beteiligung der Fovea aufwies, in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Da für die Studie REVEAL noch eine weitere Unsicherheit vorliegt, werden wie in Abschnitt 2.6.2.5.3 beschrieben, für den adjustierten indirekten Vergleich ohnehin Sensitivitätsanalysen mit und ohne REVEAL durchgeführt.

Die Beurteilung der Ähnlichkeit der Studien für die vorliegende Bewertung findet sich in Abschnitt 2.3.1.2.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 C, Abschnitt 4.3.1.2.1, warum er die Ergebnisse der Aflibercept-Studien VISTA und VIVID für auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar hält. Er begründet dies damit, dass die eingeschlossenen Studien einen Verum-Arm enthielten, der dem in Deutschland zugelassenen Therapieregime der Fachinformationen entspreche. Da die Zielpopulation im relevanten Anwendungsgebiet durch die Studienpopulation vollständig abgebildet würde und die ethnische Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hätten, sei die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gemäß den Angaben des pU als hoch einzustufen.

Die Angaben des pU zu den Studien VISTA und VIVID sind weitgehend nachvollziehbar, allerdings führt der pU keine Quellen an, anhand derer sich seine Aussagen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext überprüfen ließen. Zudem bilden die Studien nicht das gesamte Anwendungsgebiet, sondern nur eine von 2 Patientengruppen ab. Der pU äußert sich außerdem nicht zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL.

2.6.2.5.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.2.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.9 und 4.3.2.1.3.1.1 bis 4.3.2.1.3.1.9, 4-F) des Dossiers.

Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 C (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für alle Studien vollständig beschrieben. Für die Ranibizumab-Studie RESTORE sind die Angaben nachvollziehbar und der Bewertung wird gefolgt.

Der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene der Aflibercept-Studien VISTA und VIVID sowie der Ranibizumab-Studie REVEAL wird nicht gefolgt.

Die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID werden vom pU als potenziell niedrig verzerrt bewertet, obwohl die Patienten in beiden Behandlungsarmen nach Woche 24 unter gewissen Voraussetzungen eine Zusatzbehandlung erhalten konnten (während die zugeteilte Behandlung fortgeführt wurde, siehe Abschnitt 2.3.1.2). In den Studien VISTA bzw. VIVID erhielten im Aflibercept-Arm 0,7 % bzw. 8,1 % der Patienten und im Laser-Arm 31,2 % bzw. 24,1 % der Patienten eine Zusatzbehandlung.

Für die Analyse der stetigen Endpunkte wurden alle Messwerte von Patienten mit Zusatzbehandlung durch ihren letzten Messwert vor Verabreichung der Zusatzbehandlung ersetzt (LOCF). Aufgrund des degenerativen Charakters des DMÖ unter einer reinen Laserfotokoagulationstherapie ist laut pU zu erwarten, dass die Sehfähigkeit von Patienten entweder im weiteren Verlauf auf einem konstanten Niveau bleibt, oder weiter abfallen würde (siehe auch Abschnitt 2.6.2.8.2). Aufgrund dieser inhaltlichen Überlegungen, sowie dem deutlich höheren Anteil an Patienten mit Zusatzbehandlung im Laserfotokoagulations-Arm als Patienten mit Zusatztherapie im Aflibercept-Arm, können die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Richtung der Verzerrung interpretiert werden. Das bedeutet, dass bei statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Aflibercept aufgrund der bekannten Richtung (mögliche Unterschätzung des Effekts von Aflibercept), eine Nutzensaussage möglich ist.

Für die Nebenwirkungen liegen keine inhaltlichen Gründe hinsichtlich einer Annahme zur Verbesserung oder Verschlechterung durch die Behandlung vor. Aufgrund des hohen Anteils an Zusatzbehandlungen im Laserfotokoagulations-Arm ist jedoch davon auszugehen, dass in diesem Arm generell mehr Nebenwirkungen (durch Laserfotokoagulation oder auch durch Aflibercept) auftreten können. Aus diesem Grund ist zu beachten, dass bei einem nicht statistisch signifikanten Unterschied, ein größerer Schaden von Aflibercept nicht ausgeschlossen werden kann. Der pU schätzt dies anders ein und hält einen größeren Schaden durch Aflibercept gegenüber Ranibizumab für ausgeschlossen (siehe Modul 4 C, Abschnitt 4.4.2). Er begründet seine Aussage dort nicht.

Der pU schätzt die Auswirkungen der Zusatzbehandlungen inklusive LOCF-Methodik anders ein, was er in Modul 4 C, Abschnitt 4.5.1 ausführt. Er sieht grundsätzlich keine bedeutenden Ergebnisverzerrungen zugunsten des zu bewertenden Wirkstoffs Aflibercept (siehe Kommentierung Abschnitt 2.6.2.9.1).

Der pU gibt nicht an, wie hoch die Anteile von Patienten mit Zusatzbehandlung in den Behandlungsarmen (der Studien VIVID und VISTA) der betrachteten Subgruppen sind und ob er einen Einfluss dieser möglicherweise unterschiedlichen Anteile für die Subgruppenanalysen sieht. Die Anteile der Patienten mit Zusatzbehandlung können sich in den Subgruppen unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung von Subgruppenergebnissen kommen kann. Alleine durch eine solche unterschiedliche Verzerrungsstärke können statistisch signifikante Interaktionen resultieren. Da zur Verteilung der Patienten mit Zusatzbehandlung auf die Subgruppen jedoch keine Information vorliegen, kann die Verzerrung nicht eingeschätzt werden. Aus diesem Grund werden für die vorliegende Bewertung keine Subgruppenanalysen herangezogen.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ranibizumab-Studie REVEAL als niedrig. In den vorliegenden Unterlagen finden sich allerdings keine expliziten Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz oder zur Verdeckung der Gruppenzuteilung, was somit unklar bleibt. Der pU beschreibt dies entsprechend.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID und für die Ranibizumab-Studie REVEAL abweichend von der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Nur für die Ranibizumab-Studie RESTORE wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene dem pU folgend als niedrig eingeschätzt.

Der pU bewertet für alle Studien das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Das ist grundsätzlich adäquat. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist jedoch für die vorliegende Bewertung nicht relevant. Der Grund dafür liegt darin, dass für die vorliegenden adjustierten indirekten Vergleiche keine Konsistenzprüfung möglich ist (siehe Abschnitt 2.6.2.2) und daher grundsätzlich eine geringe Ergebnissicherheit vorliegt. Selbst bei niedrigem Verzerrungspotenzial kann die Ergebnissicherheit daher nicht heraufgestuft werden. Aufgrund dessen entfällt eine Kommentierung der vom pU durchgeführten Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Für die vorliegende Bewertung wird jedoch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ergänzend bewertet, wenn sich bedeutsam heterogene Ergebnisse zwischen den Studien zeigen, um zu untersuchen, ob ein unterschiedliches Verzerrungspotenzial die Heterogenität möglicherweise erklärt. Dies war jedoch für den Endpunkt SUE, bei dem heterogene Ergebnisse zwischen den Aflibercept-Studien auftraten, nicht der Fall (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Somit hat die Bewertung des Verzerrungspotenzials auch für diesen Endpunkt keinen Einfluss auf die vorliegende Bewertung und wird nicht dargestellt oder weiter kommentiert.

2.6.2.5.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3) des Dossiers.

Wie in Abschnitt 2.6.2.1 und 2.6.2.2 erwähnt, wurden die Endpunkte und Analysen, die der pU in seinem Dossier heranzieht, hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder begründet, warum er nicht eingeschlossen wird. Zusätzlich werden weitere Endpunkte, die für vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet und eingeschlossen wurden, aufgeführt.

Berücksichtigte Endpunkte

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Keine der Studien für den indirekten Vergleich war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen. Der pU beschreibt, dass die Mortalität als Endpunkt in Studien zur Augenheilkunde (außerhalb der Bewertung der UE) keine Bedeutung habe, da die behandelten Erkrankungen im Allgemeinen keinen tödlichen Ausgang nahmen. Das ist nachvollziehbar. Für die Nutzenbewertung wird dennoch zur Darstellung der Mortalität, dem pU folgend, jeweils die Gesamtzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum herangezogen.

- Sehschärfe: eingeschlossen

Die Änderung der Sehschärfe im Studienverlauf wurde in beide Richtungen, also sowohl als negative Änderung (Verschlechterung) als auch positive Änderung (Besserung) in den Studien erhoben und im Dossier berichtet. Eine Besserung der Sehschärfe ist während der Studie durch die eingesetzte Therapie möglich. Eine Verschlechterung der Sehschärfe ist sowohl als Therapienebenwirkung als auch infolge des Krankheitsprogresses des DMÖ als progrediente Erkrankung möglich.

Die Sehschärfe wurde in allen Studien mit einer Sehtafel gemäß dem Standard der ETDRS gemessen. Die Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben wurde als bestkorrigierte Sehschärfe (best corrected visual acuity, BCVA) in den Unterlagen des Dossiers berichtet, nachfolgend als „ETDRS-Buchstaben“ bezeichnet. Die ETDRS-Tafel enthält zeilenweise kleiner werdende standardisierte Buchstaben zur Bestimmung des Schwinkels des Patienten. Eine Besserung um 3 Zeilen beispielsweise entspricht 15 Buchstaben. Diese Änderung bedeutet, dass der Patient einen Buchstaben aus doppelter Entfernung im Vergleich zu vorher erkennt.

Der pU wertet die Änderung der Sehschärfe anhand mehrerer Operationalisierungen aus:

- Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen
- Mittlere Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen
- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen
- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diejenigen Auswertungen ausgewählt, die die eine Änderung adäquat abbilden und gleichzeitig eine Überlappung von Endpunkten vermeiden.

Die Analyse des Zeitraums von Woche 4 bis 52 wird nicht weiter betrachtet, da für die Nutzenbewertung der gesamte Zeitraum ab Woche 0 relevant ist. Bei stetigen Zielgrößen werden, falls skalenspezifische begründete Irrelevanzschwellen nicht vorliegen und ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium vorliegt, bevorzugt Responderanalysen herangezogen [10], (zur zusätzlichen Diskussion der verfügbaren Endpunktoptimalisierungen siehe weiter unten).

Der pU begründet die Höhe der Schwelle von 15 und 10 Buchstaben zur Beurteilung einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe insbesondere damit, dass es sich um einen gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter handle, der historisch in Studien zur Behandlung von Makulaerkrankungen als primärer Endpunkt diene und zitiert dabei [30]. Auch Endpunkte zur Schwelle von 10 Buchstaben seien gebräuchlich und von europäischen Zulassungsbehörden akzeptiert. Die Schwelle von 10 Buchstaben beschreibt der pU als minimale durch den Patienten wahrgenommene Verbesserung bzw. Verschlechterung.

Der pU selbst legt keine weitere, als die oben genannte, Literatur vor, die die klinische Relevanz eines bestimmten Schwellenwertes untermauern.

In Einklang mit der Dossierbewertung von Ocriplasmin (Projekt A13-20), die sich maßgeblich auf eine Arbeit von Koch 2012 zur Ableitung einer minimal important difference (MID) stützt [31,32], wird für die vorliegende Nutzenbewertung eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe von ≥ 10 ETDRS-Buchstaben herangezogen. Da 5 Buchstaben einer Zeile entsprechen, lässt sich daraus eine MID von 2 Zeilen für die Verbesserung / Verschlechterung ableiten.

Die mittlere Veränderung der Sehschärfe im Studienverlauf sowie die Verbesserung bzw. Verschlechterung von ≥ 15 ETDRS-Buchstaben werden nicht zusätzlich betrachtet, da sie keine darüber hinaus gehenden Informationen liefern.

- Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): eingeschlossen

Der pU präsentiert die EQ-5D VAS in Modul 4 C seines Dossiers als Endpunkt zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die EQ-5D-VAS erfasst jedoch den Gesundheitszustand und wird in der Dossierbewertung als Morbiditätspunkt eingeschlossen. Dabei schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf der VAS zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein.

Der pU stellt Auswertungen zur mittleren Veränderung nach 52 Wochen dar. Diese werden auch für die vorliegende Bewertung herangezogen.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: eingeschlossen
 - NEI VFQ-25

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde mit einem für Personen mit chronischer Augenerkrankung validierten Instrument (NEI VFQ-25-Fragebogen) erhoben. Beim NEI VFQ-25 handelt es sich um einen Fragebogen zur Messung der Lebensqualität aufgrund von Sehbeeinträchtigung durch Augenerkrankungen. Er beinhaltet 25 Fragen bezogen auf das Sehvermögen plus einer Frage zur allgemeinen Gesundheit. Während die Abfrage zur allgemeinen Gesundheit separat berichtet wird, bilden die anderen Fragen die Grundlage für 11 Subskalen, aus denen sich wiederum ein Gesamtscore berechnen lässt [33,34].

In Modul 4 C des Dossiers legt der pU die Analyse zur mittleren Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen vor. Entsprechende Analysen zu den Subskalen legt er für nur 2 Subskalen des NEI VFQ-25 vor: Aktivitäten in der Nähe und Aktivitäten in der Ferne.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Auswertung der Mittelwertdifferenz des Gesamtscores herangezogen, da der Gesamtscore das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat abbildet. Einzelne Subskalen bilden das Konzept nicht ab, sie werden daher, abweichend vom pU, nicht gesondert als Endpunktoperationalisierung betrachtet. Abgesehen davon sollten für eine adäquate Ergebnisdarstellung des NEI VFQ-25 grundsätzlich aber Ergebnisse zu allen Subskalen berichtet werden, was für die Interpretation des Gesamtscores von Bedeutung sein kann. Aus dem Dossier geht hervor, dass Daten zu allen 11 Subskalen des NEI VFQ-25 nur für die Aflibercept-Studie VIVID und für die Ranibizumab-Studie RESTORE vorliegen. Für die Aflibercept-Studie VISTA liegen nur Daten zu ausgewählten Subskalen des NEI VFQ-25 vor. In der Ranibizumab-Studie REVEAL wurde der NEI VFQ-25-Fragebogen nicht eingesetzt. Da für die Studien, die den NEI VFQ-25 untersuchten, die Ergebnisse zu den Subskalen zum Teil nur selektiv vorliegen, werden sie insgesamt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Der pU verweist im Dossier zusätzlich auf ein Responsekriterium für den NEI VFQ-25 und gibt an, dass eine durchschnittliche Veränderung um 5 oder mehr Punkte als patientenrelevant gilt und zitiert dabei [35]. Da für den adjustierten indirekten Vergleich keine Responder-Analysen vorliegen, entfällt eine weitere Überprüfung und Kommentierung des Responsekriteriums.

- EQ-5D Nutzwert

Da für den EQ-5D-Nutzwert ausschließlich Ergebnisse aus den Aflibercept-Studien (VISTA und VIVID) vorliegen, aber nicht auch für die Ranibizumab-Studien, legt der pU die entsprechenden Ergebnisse zwar für die Aflibercept-Studien vor, kann aber keinen adjustierten indirekten Vergleich durchführen. Für die vorliegende Bewertung wird der Tarif daher nicht überprüft, was zur Einschätzung der Patientenrelevanz notwendig wäre und auch die Ergebnisse für den EQ-5D-Nutzwert aus den Aflibercept-Studien werden nicht dargestellt.

- Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- UE am Auge
 - okulare UE: eingeschlossen
 - okulare SUE: eingeschlossen
 - Abbruch wegen okulärer UE: eingeschlossen
- UE außerhalb des Auges
 - nicht-okulare UE: nicht eingeschlossen
 - nicht-okulare SUE: nicht eingeschlossen

Die Endpunkte zu UE am Auge werden als spezifische UE in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da das Auge den primären Applikations- und Wirkort darstellt und dort auftretende Ereignisse die mit den untersuchten Interventionen verbundenen Nebenwirkungen spezifisch zugeordnet werden können. Der pU zieht für die Auswertung von Studienabbrüchen ausschließlich Abbrüche wegen UE heran, aber betrachtet Studienabbrüche wegen okulärer UE nicht separat.

Die Endpunkte nicht-okulare UE und nicht-okulare SUE werden abweichend vom pU nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da diese über die bereits eingeschlossenen Schadenendpunkte hinaus keine weiteren relevanten Informationen liefern.

Der pU gibt in Modul 4 C, Abschnitt 4.3.2.1.3.1, des Dossiers an, dass ein adjustierter indirekter Vergleich für die Endpunkte UE und Abbruch wegen UE nicht möglich sei. So seien für den Endpunkt UE für die Ranibizumab-Studie RESTORE keine Ergebnisse berichtet und für die Studie REVEAL eine andere Operationalisierung als in den Aflibercept-Studien verwendet worden. Das ist nachvollziehbar (siehe auch Tabelle 13). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE beschreibt der pU, dass in beiden Ranibizumab-Studien keine Ergebnisse berichtet würden. Das ist nicht nachvollziehbar, da die Informationen zu diesem Endpunkt zumindest für die RESTORE-Studie in den vorliegenden Unterlagen zur Verfügung stehen. Der adjustierte indirekte Vergleich für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet.

- Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti-Platelet Trialists Collaboration: nicht eingeschlossen

Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts wurde für die Nutzenbewertung nicht überprüft, da Ergebnisse zu dieser Auswertung ausschließlich für die Aflibercept-Studien (VISTA und VIVID) vorliegen. Eine Betrachtung des Endpunktes im adjustierten indirekten Vergleich ist daher nicht möglich.

Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten

- Für den Endpunkt zur Sehschärfe zeigen die vom pU vorgelegten Analysen inkonsistente Ergebnisse je nach Wahl der Operationalisierung des Endpunkts (für die Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben siehe Abschnitt 2.3.2.1, Tabelle 11 und für die mittlere Veränderung der Sehschärfe nach 52 Wochen siehe nachfolgende Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Endpunktkategorie	Aflibercept bzw. Ranibizumab			Laserfotokoagulation			Gruppenunterschied
Endpunkt	N ^e	Werte	Änderung	N ^e	Werte	Änderung	MWD [95 %-KI]; p-Wert
Vergleich Studie		Studienbeginn MW (SD)	Studienende MW ^f (SD)		Studienbeginn MW (SD)	Studienende MW ^f (SD)	
Morbidität							
Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert							
Aflibercept vs. Laser							
VISTA	151	59,4 (10,9)	10,7 (8,21)	154	59,7 (11,0)	0,2 (12,53)	10,5 [8,12; 12,88]; < 0,001
VIVID	135	58,8 (11,2)	10,7 (9,32)	132	60,8 (10,6)	1,2 (10,65)	9,5 [7,10; 11,90]; < 0,001
Gesamt ^g							10,00 [8,31; 11,69] ^{a,b} ; k. A.
Ranibizumab vs. Laser							
RESTORE	115	64,7 (10,1)	6,8 (8,3)	110	62,6 (11,0)	0,9 (11,4)	5,9 [3,30; 8,50]; < 0,001
REVEAL	133	k. A.	6,6 (7,68)	128	k. A.	1,8 (8,27)	4,8 [2,86; 6,74]; k. A.
Gesamt							5,19 [3,64; 6,74] ^b ; k. A.
Indirekter Vergleich^{ch}:							
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)							4,81 [2,52; 7,11]; k. A. Hedges' g 0,37 [0,12; 0,62] ^d
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)							4,10 [1,00; 7,20]; k. A.
a: pU verwendet den Schätzer aus Modell mit festem Effekt; aus eigenen Berechnungen ist dieser Schätzer identisch mit dem Schätzer aus dem Modell mit zufälligen Effekten.							
b: berechnet aus Meta-Analyse							
c: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [8]							
d: eigene Berechnung							
e: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
f: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der FAS-Population							
g: Der pU berechnet den Gesamtschätzer aus rohen Änderungen zum Ausgangswert und weicht damit von den in den Studien VISTA und VIVID primär geplanten Analysen ab (ANCOVA-Modelle mittels Least-Square-Mittelwertdifferenzen, siehe Abschnitt 2.6.2.5.3).							
h: Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der in den Studien VISTA und VIVID primär geplanten ANCOVA-Modellen mittels Least-Square-Mittelwertdifferenzen führte zur gleichen qualitativen Aussage.							
ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: full analysis set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Für die Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die mittlere Veränderung der Sehschärfe nach 52 Wochen liegt im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Aflibercept gegenüber Ranibizumab vor. Die vom pU vorgelegte standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g [95 %-Konfidenzintervall]) für die Relevanzbewertung (siehe [10]) beträgt 0,57 [0,40; 0,74]. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt hier vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Eigene Berechnungen ergeben hingegen eine standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g [95 %-Konfidenzintervall]) von 0,37 [0,12; 0,62]. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt somit nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Der Einschätzung des pU zur Relevanz des Ergebnisses wird daher nicht gefolgt. Die eigenen Berechnungen basieren auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [8] der aggregierten, standardisierten Mittelwertdifferenzen, basierend auf dem Effektmaß Hedges' g [36] der einzelnen eingeschlossenen Studien. Der pU gibt an, seine Berechnungen von Hedges' g in Anlehnung an Durlak [37] durchgeführt zu haben, welcher einen leicht abweichenden Korrekturterm vorschlägt. Dies erklärt jedoch nicht die starke Diskrepanz der Ergebnisse. Das Ergebnis des pU zur Relevanzbewertung ist nicht nachvollziehbar.

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU gelieferten Analysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben ohnehin als angemessene Analysen betrachtet. So ist es für das vorliegende Anwendungsgebiet von Bedeutung, zwischen der Verbesserung und der Verschlechterung der Sehschärfe zu unterscheiden. Wie oben bereits beschrieben, kann die Therapie mit Aflibercept oder Ranibizumab sowohl zu einer Verbesserung als (insbesondere durch die Injektion) auch zu einer Verschlechterung der Sehschärfe führen. Im Fall einer mangelnden Wirkung kann es darüber hinaus zu einer Verschlechterung der Sehschärfe infolge der progredienten Erkrankung des DMÖ kommen. Die vom pU vorgelegten und für die Bewertung herangezogenen Responderanalysen bilden beide Richtungen der Änderung der Sehschärfe ab. Die Operationalisierung der mittleren Veränderung der BCVA liefert keine Information zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der Sehschärfe im Studienverlauf. Darüber hinaus werden bei stetigen Zielgrößen, falls skalenspezifisch begründete Irrelevanzschwellen nicht vorliegen und ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium zur Verfügung steht, bevorzugt Responderanalysen herangezogen [10]. Sie bilden die Einschätzung der Patienten zu spürbaren Veränderungen ab. Die vom pU gelieferten Analysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben liefern also einerseits Informationen zu der klinischen Fragestellung nach der Verbesserung und der Verschlechterung der Sehschärfe und stellen andererseits eine methodisch adäquate Analyse spürbarer Änderungen dar.

Zusammenfassend werden daher für die vorliegende Bewertung ausschließlich die Operationalisierungen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben herangezogen.

- Für stetige Variablen wird vom pU in Modul 4 C, Abschnitt 4.3.1.3, für die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID die Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz (LS-Mean) auf Basis der in den jeweiligen Studien primär geplanten ANCOVA-Modelle (mit Ausgangswert und Stratifikationsmerkmalen bei Randomisierung als Co-Faktoren) dargestellt. Für seinen adjustierten indirekten Vergleich verwendet der pU jedoch nicht diese primär geplanten und im Modul 4 C, Abschnitt 4.3.1.3, berichteten Auswertungen, sondern neu berechnete Mittelwertdifferenzen auf Basis der rohen Änderungen zum Ausgangswert (siehe Modul 4 C, Abschnitt 4.2.5.3). Er begründet das damit, dass die Ergebnisse der Studien RESTORE und REVEAL auf rohen Raten beruhen.

Dieses Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar. Der adjustierte indirekte Vergleich hätte mit den ursprünglich in den Studien geplanten Analysen (LS-Mean auf Basis einer ANCOVA in VISTA und VIVID und Mittelwertsdifferenzen auf Basis der rohen Änderungen aus RESTORE und REVEAL) durchgeführt werden können. Insbesondere da sich die Ausgangswerte der Endpunkte NEI VFQ-25 und EQ-5D VAS zwischen den Behandlungsarmen teilweise unterscheiden, ist eine Adjustierung der Mittelwertdifferenzen (wie in Abschnitt 4.3.1.3, Modul 4 C) bezüglich des Ausgangswerts sinnvoll. In der Regel werden für die Nutzenbewertung die primär geplanten Auswertungen bevorzugt. Auch bei einem adjustierten indirekten Vergleich sollte die am wenigsten verzerrungsanfällige Analyse verwendet werden, welches in der Regel die primär geplante Analyse ist. Daher werden für Endpunkte NEI VFQ-25 und EQ-5D VAS sowie der ergänzend dargestellten mittleren Veränderung der Sehschärfe für die vorliegende Bewertung zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs basierend auf den primär geplanten, adjustierten Mittelwertdifferenzen zu prüfen. Die Ergebnisse aus diesen Sensitivitätsanalysen auf Basis der in den Studien VISTA und VIVID primär geplanten ANCOVA-Modellen mittels Least-Square-Mittelwertdifferenzen werden in dem vorliegenden Bericht nicht dargestellt, da sie nicht zu unterschiedlichen qualitativen Aussagen führten.

- Aufgrund unvollständiger Informationen zur Randomisierung und verdeckten Gruppenzuteilung für die REVEAL Studie (siehe auch Abschnitt 2.6.2.5.2), werden die Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich sowohl für den gesamten Studienpool (mit REVEAL), als auch für Sensitivitätsanalysen (ohne REVEAL) dargestellt, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU im Dossier (siehe Modul 4 C, Abschnitt 4.2.5.6).
- Bei vorliegender bedeutsamer Heterogenität werden Studien nicht zusammengefasst. Dies weicht vom Vorgehen des pU im Dossier ab, der zwar die Heterogenität der paarweisen

Vergleiche, die in den adjustierten indirekten Vergleich eingehen untersucht, jedoch auch bei identifizierter bedeutsamer Heterogenität die Studien zusammenfasst.

- Insgesamt fielen in Modul 4 C einige Inkonsistenzen zwischen extrahierten Daten und Datenquellen auf, die für die vorliegende Bewertung neue Berechnungen nötig machten. Dies ist in den Ergebnistabellen in Abschnitt 2.3.2.1 jeweils vermerkt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen in Modul 4 C, Abschnitte 4.3.1.3.2, 4.3.1.3.3 und 4.3.2.1.3.2 des Dossiers dar.

Wie in Abschnitt 2.6.2.5.2 beschrieben werden Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU zieht für die Darstellung des Zusatznutzens in Modul 4 C seines Dossiers einen adjustierten indirekten Vergleich basierend auf 4 RCTs (2 Aflibercept- und 2 Ranibizumab-Studien) mit einem einheitlichen Brückenkomparator (Laserfotokoagulation) heran.

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet der pU für alle Studien als niedrig und stuft die Studienqualität der Studien als hoch ein. Die Evidenzstufe der einzelnen zugrundeliegenden Studien bewertet er jeweils mit Ib. Der pU geht von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs aus, da dieser auf homogenen Ergebnissen beruhe und die Ähnlichkeit der Studien als hoch einzustufen sei. Die Konsistenzannahme könne aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien von Aflibercept gegenüber Ranibizumab nicht überprüft werden.

Die Validität der Morbiditätsendpunkte stuft der pU als hoch ein. Die Validität der Endpunkte Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stuft er als niedrig ein, die Validität der

Endpunkte zu Nebenwirkungen als mäßig. Angaben zur Wahrscheinlichkeit (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) macht der pU an dieser Stelle nicht, jedoch in Abschnitt 4.4.2 (Modul 4 C) stuft er die Wahrscheinlichkeit mit einem Hinweis ein.

In der vorliegenden Dossierbewertung wird nur für die Ranibizumab-Studie RESTORE das Verzerrungspotenzial auf Studienebene dem pU folgend als niedrig eingeschätzt. Für die 3 anderen Studien wird das Verzerrungspotenzial als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Die qualitative Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs wird abweichend vom pU als gering eingeschätzt. Nur im Falle guter Qualität eines adjustierten indirekten Vergleichs und einer ausreichenden Zahl an Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial ist eine Heraufstufung der qualitativen Ergebnissicherheit auf mäßig gerechtfertigt. Diese Situation liegt nicht vor, da bezüglich der Ähnlichkeit der Studien Unsicherheit besteht, vorrangig Studien mit hohem Verzerrungspotenzial vorliegen und eine Konsistenzprüfung nicht möglich ist. Aus den vorliegenden Daten können somit maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bzw. größeren / geringeren Schaden abgeleitet werden.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Auf Basis der Ergebnisse zu Endpunkten zur Morbidität leitet der pU insgesamt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab und schließt einen höheren Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab aus.

Der pU leitet seine Aussage zum Zusatznutzen aus mehreren Operationalisierungen der Sehschärfe ab. Der Zusatznutzen sei nicht quantifizierbar, da die beiden primären Endpunkte der Studien (die er unter anderem zur Untersuchung der Sehschärfe in der Nutzenbewertung betrachtet) kontinuierliche Variablen seien.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext thematisiert der pU zwar in Abschnitt 4.4.2, Modul 4 C, nicht mehr. Dies hat er allerdings an anderer Stelle getan (siehe Abschnitt 2.6.2.5.1).

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU im Wesentlichen durch die Betrachtung von 2 Fragestellungen (Patienten mit und ohne Beteiligung der Fovea, siehe Abschnitte 2.6.1 und 2.6.2.1), einen anderen Umgang mit bedeutsamer Heterogenität (siehe Abschnitt 2.6.2.2) und die Wahl der Operationalisierungen zur BCVA für die Bewertung des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 2.6.2.5.3).

Eine detaillierte Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept ist in den Abschnitten 2.3.3, 2.4.3 und 2.5 dargestellt.

Die Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept ist in Abschnitt 2.3.3 dargestellt.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von 2 RCTs mit Aflibercept und 2 RCTs mit Ranibizumab durch, die einen gemeinsamen Brückenkomparator (Laserfotokoagulation) aufweisen. Die Begründung des pU für die Vorlage des adjustierten indirekten Vergleichs, nämlich dass keine direkten Vergleichsstudien von Aflibercept gegenüber Ranibizumab verfügbar sind, ist nachvollziehbar.

Der pU beschreibt zunächst, aus welchen Gründen sich die von ihm vorgelegten Studien für den adjustierten indirekten Vergleich sowohl aus klinischer als auch methodischer Sicht eignen. Der pU betrachtet die Fragestellung der Studien und das Studiendesign als annähernd identisch. Er sieht keine bedeutsamen Unterschiede in Begleitbehandlungen der Patienten der eingeschlossenen Studien. Der Brückenkomparator sei in den Studien ähnlich und Aflibercept sei in allen Studien zulassungsgemäß eingesetzt worden. Die ethnische Herkunft der Patienten habe keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Die Studien enthielten vergleichbare patientenrelevante Endpunkte, die in einem indirekten Vergleich ausgewertet werden könnten. Der pU sieht keine bedeutenden Unterschiede in den statistischen Auswertungsmethoden der Studien. Er schlussfolgert, dass die „Gleichartigkeit“ der Studien sowohl aus methodischer als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen sei. Er beschreibt aber auch aus seiner Sicht bestehende Limitationen, die bei der Ergebnisauswertung zu berücksichtigen seien. Er bezieht sich dabei darauf, dass die BCVA der Patienten in den Aflibercept-Studien zu Studienbeginn zwischen den Studien geringfügig voneinander abweichen, sieht darin aber keinen Grund dafür, dass Ergebnisse dadurch maßgeblich verzerrt würden.

Der Einschätzung des pU einer hohen „Gleichartigkeit“ wird zwar nicht gefolgt, die Studien sind aber unter verbleibenden Unsicherheiten hinreichend ähnlich, sodass die Ähnlichkeitsannahme nicht zu verwerfen ist (für eine detaillierte Beschreibung siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Eine weitere Limitation für einen adjustierten indirekten Vergleich sieht der pU darin, dass in beiden Aflibercept-Studien ab Woche 24 bei Erfüllen bestimmter Behandlungskriterien und unter Aufrechterhaltung der Verblindung die Durchführung einer Zusatzbehandlung bis zum

Studienende möglich war (siehe auch Tabelle 6). Daher sei in der primären statistischen Auswertung der zuletzt gemessene Wert vor erstmaliger Durchführung der Zusatzbehandlungen im Sinne von LOCF bis zum Studienende fortgeführt worden. In einer sekundären Auswertung seien die Werte der Patienten unter den Zusatzbehandlungen berücksichtigt worden. Der pU zieht für den indirekten Vergleich ausschließlich die Daten der primären statistischen Auswertungen (LOCF) heran. Er begründet dieses Vorgehen damit, dass die Daten der sekundären Auswertung für den adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet seien, da mit diesen Daten einer anderen, als der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung nachgegangen würde. Die Wirksamkeit von Aflibercept würde nicht mehr gegenüber der alleinigen Lasertherapie in Verbindung mit Scheininjektion, sondern gegenüber einer Kombinationstherapie bei ursprünglichen Therapieversagern verglichen. Der Brückenkompator sei somit nicht mehr vergleichbar zu den Ranibizumab-Studien, wodurch ein adjustierter indirekter Vergleich nicht mehr sinnvoll durchgeführt werden könne.

Der pU bezieht sich in seiner Begründung auf die möglichen Konsequenzen der LOCF-Auswertung im Kontrollarm und nicht auch auf Konsequenzen im Verum-Arm, da der Anteil der Patienten mit Zusatzbehandlung im Verum-Arm nur klein sei. Das ist nachvollziehbar.

Aus Sicht des pU führt das LOCF-Verfahren für Patienten mit Erhalt von Zusatzbehandlungen während der Studienlaufzeit zu keinen bedeutenden Ergebnisverzerrungen zugunsten des zu bewertenden Wirkstoffs Aflibercept. Er führt verschiedene Gründe auf, warum er die LOCF-Methode als geeignet ansieht, um Werte im Lasertherapie-Arm unter Zusatzbehandlung mit Aflibercept zu ersetzen. So bliebe die durchschnittliche Sehfähigkeit der Patienten unter Lasertherapie über die Zeit relativ konstant. Zudem habe die große Mehrheit der Patienten in beiden Studien keine Zusatzbehandlung erhalten. Somit hätten Ergebnisabweichungen zwischen LOCF-Auswertungen und theoretisch beobachteten Werten bei ausschließlicher Lasertherapie (ohne Zusatzbehandlungen mit Aflibercept) nur eine marginale Auswirkung auf die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation. Der pU führt weiter aus, dass die Fortführung des letzten Wertes vor der Zusatzbehandlung mit Aflibercept sich zudem sehr wahrscheinlich zuungunsten von Aflibercept auswirken würde. So wäre aufgrund des degenerativen Charakters des DMÖ unter einer reinen Lasertherapie zu erwarten, dass sich die Sehfähigkeit von Patienten nach einem anfänglichen Nichtansprechen auf die Lasertherapie entweder im weiteren Verlauf nach einem anfänglichen Abfall auf einem konstanten Niveau bleiben würde oder weiter abfallen würde. Bei weiterer Verschlechterung wäre der Unterschied zwischen Verum- und Kontrollarm daher wahrscheinlich eher größer als wenn der letzte Wert vor Zusatzbehandlung fortgeführt werden würde.

Dem pU wird explizit nicht in seiner Aussage zugestimmt, dass die große Mehrheit der Patienten in beiden Studien keine Zusatzbehandlung erhalten hätten und somit Ergebnisabweichungen zwischen LOCF-Auswertungen und theoretisch beobachteten Werten bei ausschließlicher Lasertherapie nur eine marginale Auswirkung auf die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation hätten. Denn zum einen sind in den Kontrollarmen der

Aflibercept-Studien VISTA und VIVID bedeutende Anteile von Patienten von Zusatzbehandlungen mit Aflibercept betroffen gewesen (jeweils > 20 %) und zum anderen bestehen dadurch, dass in den Aflibercept-Armen jeweils nur kleine Anteile von Patienten betroffen waren, bedeutsame Gruppendifferenzen bezogen auf die Zusatzbehandlung (> 15 %). Für die ausführliche Kommentierung der Konsequenzen der Zusatzbehandlungen und dem eingesetzten LOCF-Verfahren sowie die konkrete Umsetzung für die vorliegende Bewertung siehe Abschnitt 2.6.2.5.2.

Insgesamt ergibt sich für die vorliegende Nutzenbewertung, dass der adjustierte indirekte Vergleich als Datenbasis für die Bewertung der Fragestellung 1 (Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea) herangezogen wird.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier (Modul 4 C, Abschnitt 4.5.3) wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.5.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetisches Makulaödem (DMÖ) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt für das neu zugelassene Anwendungsgebiet der Fach- und Gebrauchsinformation [4]: Aflibercept wird nun auch angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems.

Nach dem Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems in Patienten mit und ohne Beteiligung der Fovea. Der pU argumentiert im Dossier, dass es beim DMÖ nur bei fovealer Beteiligung zu einer Visusverschlechterung kommt und nimmt keine Unterteilung der Zielpopulation gemäß den Vorgaben des G-BA vor.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut Angabe des pU darin, dass Aflibercept im Vergleich zu bisherigen Therapien eine höhere Wirksamkeit bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil aufweise. Auch stehe bereits vorbehandelten Patienten, die nicht oder nicht mehr auf eine Therapie ansprechen, ein potenterer VEGF-Inhibitor zur Verfügung.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU ermittelt zunächst den Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland. Die Berechnungsbasis bilden Angaben des statistischen Bundesamtes zur Vorausberechnung der Bevölkerung ab 18 Jahren in verschiedenen Altersgruppen und getrennt nach Geschlecht für das Jahr 2014 [38]. Die Berechnung des jeweiligen Anteils der Patienten mit Diabetes mellitus basiert auf Prävalenzdaten aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland DEGS1 des Robert-Koch-Instituts (Datenstand von 2011, [39]). Es ergeben sich für das aktuelle Jahr 5 762 660 Erwachsene mit Diabetes mellitus. Den Anteil der Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ gewinnt der pU aus zwei internationalen Studien: In der Publikation von Petrella et al. (2012, [40]) wurde eine repräsentative kanadische Kohorte von Patienten mit Diabetes mellitus in den Jahren 2008 und 2009 untersucht. Es ergab sich eine Prävalenz von 2,56 %, die der pU als untere Grenze annimmt. Minassian et al. (2012, [41]) werteten die Daten des Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales aus den Jahren 2004 bis 2005 aus und ermittelten eine Prävalenz von 2,64 %.

Diesen Wert nimmt der pU als obere Grenze. Bei einem GKV-Anteil von 87 % ergeben sich für das Jahr 2014 128 346 bis 132 357 Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU abgeschätzte Größe der GKV-Zielpopulation ist nachvollziehbar und plausibel, allerdings mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben zur Prävalenz des Diabetes mellitus schwanken in Abhängigkeit von der Erhebungsmethode zwischen verschiedenen Studien und Datenbanken stark, was sich ebenfalls stark auf die Größe der Zielpopulation auswirken kann.

Nur wenige Studien ermöglichen Aussagen über den Anteil der Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ, deren methodische Qualität und Aussagegehalt der pU ausführlich diskutiert. Die Übertragbarkeit der Prävalenzdaten aus internationalen Studien auf Deutschland ist mit Unsicherheit verbunden.

Der pU argumentiert, dass Visusbeeinträchtigungen ausschließlich bei fovealer Beteiligung auftreten. Da ein Beleg anhand von Studien fehlt, kann dieser Aussage nicht gefolgt werden. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patienten mit Visusbeeinträchtigung mit und ohne foveale Beteiligung, wie sie der G-BA vorgegeben hat, kann anhand der Angaben des pU in Modul 3 C nicht vorgenommen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer Zunahme der Patienten mit Diabetes bei einem gleichzeitigen Rückgang der Prävalenzdaten des DMÖ aus und somit insgesamt von einem leichten Anstieg der Anzahl der Patienten mit DMÖ. Diese Aussage ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der Zusatznutzen bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit / ohne Beteiligung der Fovea wurde als nicht belegt bewertet.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ mit fovealer Beteiligung Ranibizumab und für Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ohne foveale Beteiligung Laserfotokoagulation (fokal oder grid) festgelegt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [4,5].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [4,5].

Für die Häufigkeit der Behandlungen mit Laserfotokoagulation (fokal oder grid) hat der pU keine Quelle angegeben, die Angaben liegen aber in einem plausiblen Bereich.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Aflibercept und Ranibizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2014 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU für Aflibercept und Ranibizumab angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel.

Gründe für geringe Abweichungen werden in den folgenden Erläuterungen dargestellt:

Der pU setzt für postoperative Kontrollen bei Aflibercept und Ranibizumab die Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) 06334/06335 (10,13 €/ Untersuchung) an. Diese Ziffern unterliegen verschiedenen Abrechnungseinschränkungen und sind nicht in der vom pU angenommenen Häufigkeit ansetzbar. Alternativ können die EBM-Ziffern 31716 oder 31717 angesetzt werden, die mit etwas höheren Kosten einhergehen (22,18 € bzw. 16,11 €/ Untersuchung).

Die Fachinformationen von Aflibercept und Ranibizumab sehen Kontrollen der funktionellen und morphologischen Befunde vor, welche vom pU nicht beziffert wurden. Die Häufigkeit dieser Kontrolluntersuchung ist patientenindividuell unterschiedlich. Sie sind zum Teil durch die Grundpauschale abgedeckt. Zur Abrechnung der Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie (SD-OCT) fehlt gegenwärtig eine entsprechende EBM-Ziffer. In Anlehnung an die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ-Position 423) können die Kosten auf rund 44 €/ Untersuchung beziffert werden.

Die Kosten für die Laserfotokoagulation (fokal oder grid) stellt der pU bis auf kleine rundungsbedingte Abweichungen korrekt dar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Aflibercept im ersten Behandlungsjahr auf 9708,64 € und in den Folgejahren auf 0 € bis 7281,48 €, für

Ranibizumab im ersten Behandlungsjahr auf 4097,52 € bis 16 390,08 € und in den Folgejahren auf 0 € bis 16 390,08 € sowie für die Laserfotokoagulation (fokal oder grid) im ersten Behandlungsjahr auf 268,45 € bis 1073,80 € und in den Folgejahren auf 0 € bis 1073,80 €. Die Jahrestherapiekosten von Aflibercept und Ranibizumab wurden durch die Unschärfen in der Ermittlung der zusätzlichen GKV-Kosten leicht unterschätzt, sind aber in der Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die Laserfotokoagulation (fokal oder grid) sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Aflibercept Versorgungsanteile von Ranibizumab übernimmt, geht aber nicht von einer Marktausweitung aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU abgeschätzte Größe der GKV-Zielpopulation ist nachvollziehbar und plausibel, allerdings mit Unsicherheit in unbekannter Größenordnung behaftet.

Der pU legt keine Studien vor, die über Aussagen zur Prävalenz von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ hinaus Aussagen über die Lokation des DMÖ (foveal / nicht foveal) erlauben. Dementsprechend kann dem Ansatz des pU, dass Visusbeeinträchtigungen ausschließlich bei fovealer Beteiligung auftreten, nicht gefolgt werden. Eine Aufteilung der Zielpopulation gemäß den Vorgaben des G-BA kann anhand der Angaben in Modul 3 C nicht vorgenommen werden.

Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten für Aflibercept und Ranibizumab liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Jahrestherapiekosten für die Laserfotokoagulation (fokal oder grid) sind plausibel.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.6, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Aflibercept und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Im Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 C, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.4) des Dossiers. Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den zugrunde gelegten Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, European Public Assessment Report, Risk-Management-Plan) umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Aflibercept wird im neuen Anwendungsgebiet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ angewendet [4].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept wird getrennt nach der Patientengruppe, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, dargestellt. Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ bei Beteiligung der Fovea ^a	Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea ^a	Fokal / grid-Laserfotokoagulation	Zusatznutzen nicht belegt
a: Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt. DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study		

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Aflibercept	Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems ^b	128 346–132 357	Die vom pU abgeschätzte Größe der GKV-Zielpopulation ist nachvollziehbar und plausibel, allerdings mit Unsicherheit in unbekannter Größenordnung behaftet. Eine Aufteilung der Zielpopulation in Patienten mit und ohne Beteiligung der Fovea kann anhand der Angaben in Modul 3 C nicht vorgenommen werden.
	Davon: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (mit Beteiligung der Fovea) ^b	Keine Angaben im Dossier	
	Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (ohne Beteiligung der Fovea) ^b	Keine Angaben im Dossier	
<p>a: Angaben des pU b: Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Aflibercept	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems ^b	Erstes Behandlungsjahr: 9708,64 € (für 8 Behandlungen) Folgejahre: 0,00 € bis 7281,48 € (für 0 bis 6 Behandlungen)	Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten liegen in einer plausiblen Größenordnung.
Ranibizumab	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems mit Beteiligung der Fovea ^b	Erstes Behandlungsjahr: 4097,52 € bis 16 390,08 € (für 3 bis 12 Behandlungen) Folgejahre: 0,00 € bis 16 390,08 € (für 0 bis 12 Behandlungen)	Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten liegen in einer plausiblen Größenordnung.
Laserfotokoagulation (fokal oder grid)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems ohne Beteiligung der Fovea ^b	Erstes Behandlungsjahr: 268,45 € bis 1073,80 € (für 1 bis 4 Behandlungen) Folgejahre: 0,00 € bis 1073,80 € (für 0 bis 4 Behandlungen)	Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten sind plausibel.
<p>a: Angaben des pU b: Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltender Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrerr werden empfohlen.

Jede Fertigspritze oder Durchstechflasche von Eylea darf nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Die Fertigspritze oder Durchstechflasche von Eylea enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2mg. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Injektion des gesamten Volumens könnte in einer Überdosierung resultieren.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vor der Anwendung kann die ungeöffnete Blisterpackung oder die Durchstechflasche von Eylea bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterverpackung oder der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung ist vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe, Verfärbungen oder jegliche Veränderungen der äußeren Erscheinung zu überprüfen und in diesem Falle zu verwerfen. Zur intravitrealen Injektion ist eine 30 G x ½ Zoll-Injektionsnadel zu verwenden. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Eylea (Stand 08/2014).

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Für den Bedarfsfall sollte steriles Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen. Nach einer intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen.

Neben der Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation als routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung, wird für einige bedeutende Risiken (identifiziert: Endophthalmitis, intraokulare Entzündung, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks, Einrisse des retinalen Pigmentepithels, Netzhauteinriss, Netzhautablösung, Katarakt; potentiell: Medikationsfehler, Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs und Embryo-Feto-Toxizität) als zusätzliche Maßnahme ein Schulungsprogramm für Ärzte und Patienten durchgeführt.“

6 Literatur

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 09.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
3. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol* 2014; 157(5): 960-970.
4. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Novartis Pharma. Lucentis Fertigspritze: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 23.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Novartis. Efficacy and safety of ranibizumab (intravitreal injections) in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (REVEAL): full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 18.09.2012 [Zugriff: 13.04.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989989>.
7. Ohji M, Ishibashi T. Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg as monotherapy or adjunctive to laser versus laser monotherapy in asian patients with visual impairment due to diabetic macular edema: 12-month results of the REVEAL study; presentation abstract [online]. In: *Translational research: seeing the possibilities; ARVO 2012*; 06.-09.05.2012; Fort Lauderdale; USA. 09.05.2012 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=2866&sKey=33d868e0-ab8d-406c-b25e-15fff568bf34&cKey=4a8712da-de4e-4f18-a3ad-6140801095c7&mKey=f0fce029-9bf8-4e7c-b48e-9ff7711d4a0e>.
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
9. 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.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
11. Sánchez-Thorin JC. The cornea in diabetes mellitus. *Int Ophthalmol Clin* 1998; 38(2): 19-36.

12. Bikbova G, Oshitari T, Tawada A, Yamamoto S. Corneal changes in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8(4): 294-302.
13. Jousseaume AM. Retinale Gefäßerkrankungen. Berlin: Springer; 2012.
14. Gardner TW, Larsen M, Girach A, Zhi X. Diabetic macular oedema and visual loss: relationship to location, severity and duration. *Acta Ophthalmol* 2009; 87(7): 709-713.
15. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114(3): 525-536.
16. Scott IU, Danis RP, Bressler SB, Bressler NM, Browning DJ, Qin H. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center involved clinically significant diabetic macular edema. *Retina* 2009; 29(5): 613-617.
17. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2005; 26(3): 93-99.
18. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105(2): 360-370.
19. Nunes S, Pereira I, Santos A, Bernardes R, Cunha-Vaz J. Central retinal thickness measured with HD-OCT shows a weak correlation with visual acuity in eyes with CSME. *Br J Ophthalmol* 2010; 94(9): 1201-1204.
20. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127(6): 688-693.
21. Sim DA, Keane PA, Fung S, Karampelas M, Sadda SR, Fruttiger M et al. Quantitative analysis of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(1): 417-423.
22. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions; E1; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 19.04.2013]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf.
23. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices; part 2. *Value Health* 2011; 14(4): 429-437.

24. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR 2012 [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 07.11.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/12-03-07_Gemeinsame_Stellungnahme_IQWiG_GMDS_IBS-DR_zum_indirekten_Vergleich.pdf.
25. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.
26. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002; 31(1): 150-153.
27. Sladek RM, Tieman J, Currow DC. Searchers be aware: limiting PubMed searches to 'humans' loses more than you think. *Intern Med J* 2010; 40(1): 88-89.
28. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2247–2254.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ranibizumab for treating diabetic macular oedema (rapid review of technology appraisal guidance 237). London: NICE; 2013. (NICE Technology Appraisal Guidance; Band 274). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta274/resources/guidance-ranibizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance-237-pdf>.
30. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(12): 1796-1806.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocriplasmin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-20 [online]. 30.07.2013 [Zugriff: 02.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 182). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-20_Ocriplasmin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
32. Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(2): 201-209.
33. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(7): 1050-1058.
34. Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P. Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 51(2): 712-717.
35. Suner IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(8): 3629-3635.

36. Borenstein M HL, Higgins JPT, Rothstein HR A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods* 1 (2):97-111 2010.
37. Durlak JA. How to select, calculate, and interpret effect sizes. *J Pediatr Psychol* 2009 34(9): 917-928.
38. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Tabellen Code 12421-0002; vorausberechneter Bevölkerungsstand; Deutschland; Stichtag 31.12.2014, mittlere Bevölkerung, Untergrenze (Variante 1-W1); beide Geschlechter; Altersjahre 18-100 Jahre und mehr [online]. In: Genesis-Online. 25.09.2014. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
39. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56(5/6): 668-677.
40. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M. Prevalence, demographics, and treatment characteristics of visual impairment due to diabetic macular edema in a representative Canadian cohort. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 159167.
41. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(3): 345-349.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Fragestellung 1: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea

Tabelle 21 liefert eine Übersicht über verfügbare Auswertungen zu preferred terms (PT) oder Systemorganklassen (SOC) gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) für die häufigen UE / SUE in den Aflibercept-Studien VISTA, VIVID und den Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL, die für einen adjustierten indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab herangezogen wurden.

Alle verfügbaren Auswertungen (inklusive Gesamtraten zu Ereignissen) werden nachfolgend tabellarisch dargestellt (Tabelle 22 bis Tabelle 29). Gesamtraten zu Ereignissen für die Endpunkte UE, SUE und Abbruch wegen UE sind bereits im Ergebnisteil zur Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.3.2.1) berichtet.

Tabelle 21: Verfügbare Auswertungen nach MedDRA SOC / PT für die häufigen UE, SUE, Abbruch wegen UE – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation

Studie	Studien mit Aflibercept		Studien mit Ranibizumab	
	VISTA	VIVID	RESTORE	REVEAL
UE	–	–	•	–
SUE	–	–	–	•
Abbruch wegen UE	–	–	–	–
okulare UE	•	•	•	–
nicht-okulare UE	•	•	•	–
okulare SUE	•	•	•	–
nicht-okulare SUE	•	•	•	–
Abbruch wegen okularer UE	•	•	–	–
Abbruch wegen nicht-okularer UE	•	•	–	–
•: Auswertungen vorhanden –: keine Auswertungen vorhanden MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus				

Tabelle 22: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Ranibizumab N = 115	Laserfotokoagulation N = 110
RESTORE		
Gesamtrate	k. A.	k. A.
Nasopharyngitis	11 (9,6)	16 (14,5)
Augenschmerzen	13 (11,3)	12 (10,9)
Hypertonie	9 (7,8)	8 (7,3)
Bindehauthyperämie	9 (7,8)	6 (5,5)
Bindehautblutung	9 (7,8)	1 (0,9)
Grippe	6 (5,2)	6 (5,5)

k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 23: Häufige SUE ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Ranibizumab N = 133	Laserfotokoagulation N = 128
SOC		
PT		
REVEAL		
Gesamtrate	21 (15,8)	19 (14,8)
Keine Ereignisse $\geq 2\%$		

N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs.: versus

Tabelle 24: Häufige okuläre UE^a (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Aflibercept N = 152	Laserfotokoagulation N = 154
Studien mit Aflibercept		
VISTA		
Gesamtrate	87 (57,2)	103 (66,9)
Augenerkrankungen	83 (54,6)	101 (65,6)
Bindehautblutung	42 (27,6)	47 (30,5)
Augenschmerzen	18 (11,8)	15 (9,7)
Mouches volantes	11 (7,2)	8 (5,2)
okuläre Hyperämie	5 (3,3)	11 (7,1)
Netzhautblutung	4 (2,6)	11 (7,1)
Makulafibrose	10 (6,6)	9 (5,8)
Katarakt	6 (3,9)	10 (6,5)
Glaskörperablösung	9 (5,9)	8 (5,2)
Augenreizung	7 (4,6)	9 (5,8)
Glaskörperblutung	1 (0,7)	8 (5,2)
Sehschärfe vermindert	5 (3,3)	8 (5,2)
Untersuchungen	8 (5,3)	6 (3,9)
	Aflibercept N = 135	Laserfotokoagulation N = 133
VIVID		
Gesamtrate	80 (59,3)	82 (61,7)
Augenerkrankungen	77 (57,0)	72 (54,1)
Bindehautblutung	31 (23,0)	3 (2,3)
Sehschärfe vermindert	10 (7,4)	17 (12,8)
retinale Exsudate	10 (7,4)	9 (6,8)
Netzhautblutung	8 (5,9)	10 (7,5)
zystisches Makulaödem	5 (3,7)	7 (5,3)
Katarakt	8 (5,9)	5 (3,8)
Untersuchungen	14 (10,4)	26 (19,5)
Sehschärfetests anomal	8 (5,9)	19 (14,3)
intraokulärer Druck erhöht	6 (4,4)	9 (6,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige okuläre UEs ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis	
	n (%)	
SOC PT	Ranibizumab N = 115	Laserfotokoagulation N = 110
Studien mit Ranibizumab		
RESTORE		
Gesamtrate	49 (42,6)	43 (39,1)
Augenschmerzen	13 (11,3)	12 (10,9)
Bindehauthyperämie	9 (7,8)	6 (5,5)
Bindehautblutung	8 (7,0)	0 (0)
Katarakt	2 (1,7)	7 (6,4)
a: Ereignis bezieht sich auf das Studienauge N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige nicht-okulare UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	
	Aflibercept N = 152	Laserfotokoagulation N = 154
SOC		
PT		
Studien mit Aflibercept		
VISTA		
Gesamtrate	119 (78,3)	132 (85,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	65 (42,8)	65 (42,2)
Harnwegsinfektion	14 (9,2)	11 (7,1)
Nasopharyngitis	9 (5,9)	13 (8,4)
Sinusitis	8 (5,3)	11 (7,1)
Zellulitis	8 (5,3)	5 (3,2)
Infektion der oberen Atemwege	8 (5,3)	7 (4,5)
Bronchitis	4 (2,6)	8 (5,2)
Gefäßerkrankungen	33 (21,7)	43 (27,9)
Hypertonie	28 (18,4)	34 (22,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (18,4)	32 (20,8)
Diabetes mellitus	10 (6,6)	11 (7,1)
Untersuchungen	28 (18,4)	40 (26,0)
Blutdruck erhöht	5 (3,3)	8 (5,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (17,8)	34 (22,1)
Diarrhoe	4 (2,6)	9 (5,8)
Obstipation	3 (2,0)	8 (5,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (14,5)	24 (15,6)
Ödem peripher	10 (6,6)	6 (3,9)
Brustkorbschmerz	5 (3,3)	8 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (14,5)	36 (23,4)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (13,2)	36 (23,4)
Kopfschmerz	6 (3,9)	13 (8,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (13,2)	20 (13,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (13,8)	26 (16,9)
Sturz	8 (5,3)	6 (3,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (13,2)	30 (19,5)
Nierenversagen akut	7 (4,6)	8 (5,2)
Herzkrankungen	14 (9,2)	19 (12,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige nicht-okulare UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	
	Aflibercept N = 152	Laserfotokoagulation N = 154
Studien mit Aflibercept		
VISTA (Fortsetzung)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (7,2)	12 (7,8)
Anämie	10 (6,6)	6 (3,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8 (5,3)	13 (8,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (5,3)	4 (2,6)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (4,6)	13 (8,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (1,3)	8 (5,2)
	Aflibercept N = 135	Laserfotokoagulation N = 133
VIVID		
Gesamtrate	98 (72,6)	81 (60,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (29,6)	35 (26,3)
Nasopharyngitis	22 (16,3)	20 (15,0)
Grippe	7 (5,2)	5 (3,8)
Gefäßerkrankungen	25 (18,5)	21 (15,8)
Hypertonie	19 (14,1)	17 (12,8)
Untersuchungen	20 (14,8)	15 (11,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (13,3)	11 (8,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (13,3)	10 (7,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (12,6)	12 (9,0)
Herzerkrankungen	12 (8,9)	8 (6,0)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (8,1)	4 (3,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (5,9)	9 (6,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (5,2)	9 (6,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (5,9)	7 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (3,7)	7 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (4,4)	7 (5,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige nicht-okulare UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	
	Ranibizumab N = 115	Laserfotokoagulation N = 110
PT		
Studien mit Ranibizumab		
RESTORE		
Gesamtrate	67 (58,3)	68 (61,8)
Nasopharyngitis	11 (9,6)	16 (14,5)
Grippe	6 (5,2)	6 (5,5)
Hypertonie	9 (7,8)	8 (7,3)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige okulare SUE^a ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Aflibercept N = 152	Laserfotokoagulation N = 154
Studien mit Aflibercept		
VISTA		
Gesamtrate	2 (1,3)	6 (3,9)
Augenerkrankungen	1 (0,7)	6 (3,9)
	Aflibercept N = 135	Laserfotokoagulation N = 133
VIVID		
Gesamtrate	3 (2,2)	6 (4,5)
Augenerkrankungen	3 (2,2)	6 (4,5)
Neovaskularisation der Netzhaut	0 (0)	3 (2,3)
Studien mit Ranibizumab		
	Ranibizumab N = 115	Laserfotokoagulation N = 110
RESTORE		
Gesamtrate	0 (0)	2 (1,8)
	Keine Ereignisse $\geq 2\%$	
a: Ereignis bezieht sich auf das Studienauge N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige nicht-okulare SUE ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Aflibercept N = 152	Laserfotokoagulation N = 154
Studien mit Aflibercept		
VISTA		
Gesamtrate	39 (25,7)	47 (30,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (7,9)	12 (7,8)
Zellulitis	5 (3,3)	2 (1,3)
Herzerkrankungen	9 (5,9)	9 (5,8)
Herzinsuffizienz dekompensiert	4 (2,6)	1 (0,6)
Stenose der Koronararterie	4 (2,6)	2 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (5,3)	9 (5,8)
Nierenversagen akut	5 (3,3)	5 (3,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (3,3)	2 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (3,9)	5 (3,2)
Sturz	4 (2,6)	2 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (3,3)	5 (3,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (3,3)	1 (0,6)
Anämie	5 (3,3)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (3,3)	5 (3,2)
Gefäßerkrankungen	2 (1,3)	5 (3,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (3,3)	2 (1,3)
Brustkorbschmerz	3 (2,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (2,0)	10 (6,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,7)	7 (4,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	4 (2,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige nicht-okulare SUE (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	
	Aflibercept N = 135	Laserfotokoagulation N = 133
VIVID		
Gesamtrate	25 (18,5)	18 (13,5)
Herzerkrankungen	3 (2,2)	3 (2,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (2,2)	4 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (3,0)	3 (2,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (3,0)	2 (1,5)
Gefäßerkrankungen	3 (2,2)	2 (1,5)
Studien mit Ranibizumab		
	Ranibizumab N = 115	Laserfotokoagulation N = 110
RESTORE		
Gesamtrate	23 (20,0)	15 (13,6)
Herzerkrankungen	8 (7,0)	4 (3,6)
Herzinsuffizienz	1 (0,9)	3 (2,7)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse), vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen okularer UE^a – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Aflibercept N = 152	Laserfotokoagulation N = 154
Studien mit Aflibercept		
VISTA		
Gesamtrate	0 (0)	0 (0)
	Aflibercept N = 135	Laserfotokoagulation N = 133
VIVID		
Gesamtrate	0 (0)	4 (3,0)
Augenerkrankungen	0 (0)	4 (3,0)
diabetische Retinopathia	0 (0)	1 (0,8)
Trübung der hinteren Augenkapsel	0 (0)	1 (0,8)
retinale Exsudate	0 (0)	1 (0,8)
Neovaskularisation der Netzhaut	0 (0)	1 (0,8)
Retinopathie	0 (0)	1 (0,8)
plötzlicher Sehverlust	0 (0)	1 (0,8)
Sehschärfe vermindert	0 (0)	1 (0,8)
a: Ereignis bezieht sich auf das Studienauge N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige Abbrüche wegen nicht-okularer UE – RCTs für den adjustierten indirekten Vergleich: Aflibercept bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Aflibercept N = 152	Laserfotokoagulation N = 154
Studien mit Aflibercept		
VISTA		
Gesamtrate	1 (0,7)	1 (0,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,7)	0 (0)
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom Stadium III	1 (0,7)	0 (0)
Untersuchungen	0 (0)	1 (0,6)
Hämoglobin erniedrigt	0 (0)	1 (0,6)
	Aflibercept N = 135	Laserfotokoagulation N = 133
VIVID		
Gesamtrate	1 (0,7)	3 (2,3)
Herzerkrankungen	0 (0)	2 (1,5)
akuter Myokardinfarkt	0 (0)	2 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (0,8)
Enterokolitis	0 (0)	1 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,7)	1 (0,8)
Nierenversagen	0 (0)	1 (0,8)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,7)	0 (0)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs.: versus		

Fragestellung 2: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea

Für die Fragestellung 2 zur Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ **ohne** Beteiligung der Fovea legt der pU keine Daten vor.

Anhang B – Charakterisierung der LUCIDATE-Studie

Tabelle 30 und Tabelle 31 enthalten die Angaben zur Charakterisierung der LUCIDATE-Studie und zur Charakterisierung der Interventionen in dieser Studie.

Tabelle 30: Charakterisierung der LUCIDATE-Studie – RCT, Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LUCIDATE	RCT, offen, parallel, monozentrisch	Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung (BCVA des Studienauges 55 bis 79 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel) aufgrund eines DMÖ mit Beteiligung des Makulazentrums.	Ranibizumab (N = 25) Laserfotokoagulation (N = 12)	Behandlung: 48 Wochen	1 Zentrum in Großbritannien 10/2010–07/2012	primärer Endpunkt: Veränderung der Funktion und Anatomie der Netzhaut nach 48 Wochen gegenüber Studienbeginn sekundäre Endpunkte: Sehschärfe, unerwünschte Ereignisse
<p>a: 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>BCVA: best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe); DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen der LUCIDATE-Studie – RCT, Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
LUCIDATE	Ranibizumab 0,5 mg IVT an Tag 1, Woche 4 und Woche 8, danach monatliche bis maximal 12 Injektionen bei Erfüllen der Kriterien zur Wiederbehandlung ^a	Laserfotokoagulation an Tag 1, danach bei Bedarf an Woche 12, 24 und 36 (nach Entscheidung des Prüfarztes ^b)	Keine Angaben
<p>a: Kriterien der Wiederbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sehschärfeverlust (BCVA) ≥ 5 Buchstaben im Vergleich mit dem besten vorherigen Testergebnis ▫ Verdickung der zentralen Netzhaut auf $> 300 \mu\text{m}$ <p>b: Voraussetzung: Vorliegen eines klinisch signifikanten Makulaödems.</p> <p>BCVA: best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe); IVT: intravitreal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, 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 / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Claessens, Daniela	nein	ja / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Gehrig, Claus; PRO RETINA Deutschland e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein
Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund e.V.	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?