

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Levofloxacin/Dexamethason

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

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

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

### **Studienpool und Studiendesign**

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

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

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

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

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

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

### **Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit**

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

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

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

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

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

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

### ***Morbidität***

#### *Endophthalmitis*

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

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

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

#### *Abnahme der Sehschärfe*

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

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs und Abbruch wegen UEs*

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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

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

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