

IQWiG-Berichte – Nr. 507

# **Optische Kohärenztomografie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie**

## **Abschlussbericht**

Auftrag: D15-01  
Version: 1.1  
Stand: 07.07.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Optische Kohärenztomografie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

03.11.2015

**Interne Auftragsnummer:**

D15-01

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

### **Externe Sachverständige**

- Sigrid Boczor, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- Stefanie Butz, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- Daniela Claessens, Augenärztliche Gemeinschaftspraxis Lindenthal, Köln
- Dagmar Lühmann, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

### **Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>**

- Mareike Kracht
- Elke Hausner
- Stefan Sauerland
- Sibylle Sturtz

**Schlagwörter:** Diabetische Retinopathie, Makuladegeneration, Tomographie – Optische Kohärenz-, Nutzenbewertung

**Keywords:** Diabetic Retinopathy, Macular Degeneration, Tomography – Optical Coherence, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

## **Kernaussage**

### **Fragestellung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertungen der optischen Kohärenztomografie (OCT) im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren (einschließlich keiner Diagnostik)
  - bei Erstdiagnose (Therapieeinleitung) (Untersuchungsziel 1) und
  - zur Therapiesteuerung bei intravitrealer operativer Medikamentengabe (IVOM) mit Antagonisten der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) und Steroiden (bei diabetischem Makulaödem [DMÖ]) (Untersuchungsziel 2),
- die Nutzenbewertung von verschiedenen OCT-Anwendungsstrategien zur Therapiesteuerung bei IVOM im Vergleich untereinander (Untersuchungsziel 3)

jeweils bei Patienten mit neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration (nAMD) sowie DMÖ hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

## **Fazit**

### ***Untersuchungsziel 1***

Der Nutzen oder Schaden der OCT in der Erstdiagnostik von nAMD und DMÖ im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren ist unklar, da hierzu keine Studie identifiziert werden konnte.

### ***Untersuchungsziel 2***

Es konnten Daten aus 4 Studien zur nAMD und 2 Studien zum DMÖ herangezogen werden.

#### ***nAMD: Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung***

Für den Endpunkt Sehvermögen ergab sich für Patienten mit vorbehandelter nAMD kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden und für Patienten mit unvorbehandelter nAMD ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur monatlichen Behandlung. Bezüglich Schmerzen, Fremdkörpergefühl, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden zwischen den Therapiesteuerungen für Patienten mit unvorbehandelter nAMD. Für Patienten mit vorbehandelter nAMD lagen hierzu keine Daten vor. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes fand sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für unvorbehandelte Patienten und ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für vorbehandelte Patienten.

#### ***nAMD: Vergleich Sehschärfe + OCT-Steuerung versus Sehschärfe-Steuerung***

Für die zusätzliche Anwendung der OCT neben der Sehschärfe zur Therapiesteuerung wurde für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein Anhaltspunkt für einen Schaden im Vergleich zu einer Therapiesteuerung anhand der Sehschärfe allein bei Patienten mit unvorbehandelter

nAMD abgeleitet. Bezüglich Sehvermögen, Schmerzen und gesundheitsbezogener Lebensqualität ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden. Zum Endpunkt Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der kombinierten Anwendung der OCT und Sehschärfe.

*DMÖ: OCT-Steuerung versus Behandlung in festen Abständen mit VEGF-Inhibitoren*

Unter einem OCT-gesteuerten Treat-and-Extend-Schema fanden sich für die berichteten Endpunkte Sehvermögen und unerwünschte Ereignisse keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen. Für die Endpunkte Schmerzen, Fremdkörpergefühl und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor. Bezüglich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung.

*DMÖ: OCT-Steuerung versus Behandlung in festen Abständen mit Kortikosteroiden*

Unter einer OCT-gesteuerten Pro-re-nata-Behandlung zeigten sich für die berichteten Endpunkte Sehvermögen, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen bei Steroid-naiven Patienten. Bezüglich Schmerzen und Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes fand sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung.

***Untersuchungsziel 3***

Es konnten 3 Studien zur nAMD identifiziert werden. Da kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der OCT-Therapiesteuerung vorlag, wurde auf den Vergleich verschiedener OCT-Anwendungsstrategien untereinander verzichtet.

***Zusammenfassende Betrachtung***

In der Gesamtschau über alle Endpunkte sind Nutzen und Schaden der OCT in der Erstdiagnostik und in der Therapiesteuerung fraglich. Bei Patienten mit nAMD kann unter einer OCT-gesteuerten Behandlung der Nutzen einer IVOM vermindert sein.



4.3.4.1.2.3	Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl.....	23
4.3.4.1.2.4	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen .....	23
4.3.4.1.2.5	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	25
4.3.4.1.2.6	Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand .....	26
4.3.4.2	DMÖ .....	26
4.3.4.2.1	VEGF-Inhibitoren .....	27
4.3.4.2.1.1	Ergebnisse zum Sehvermögen .....	27
4.3.4.2.1.2	Ergebnisse zu Schmerzen .....	28
4.3.4.2.1.3	Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl.....	28
4.3.4.2.1.4	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen .....	28
4.3.4.2.1.5	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	29
4.3.4.2.1.6	Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand .....	29
4.3.4.2.2	Kortikosteroide .....	29
4.3.4.2.2.1	Ergebnisse zum Sehvermögen .....	30
4.3.4.2.2.2	Ergebnisse zu Schmerzen .....	30
4.3.4.2.2.3	Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl.....	31
4.3.4.2.2.4	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen .....	31
4.3.4.2.2.5	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	32
4.3.4.2.2.6	Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand .....	32
<b>4.4</b>	<b>Ergebnisse zum Untersuchungsziel 3 .....</b>	<b>33</b>
<b>4.5</b>	<b>Studien unklarer Relevanz .....</b>	<b>33</b>
<b>4.6</b>	<b>Landkarte der Beleglage.....</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>Einordnung des Arbeitsergebnisses .....</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>38</b>
	<b>Details des Berichts .....</b>	<b>40</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf .....</b>	<b>40</b>
<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>40</b>
<b>A1.2</b>	<b>Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>40</b>
<b>A2</b>	<b>Details der Methoden.....</b>	<b>43</b>
<b>A2.1</b>	<b>Methodik gemäß Berichtsplan .....</b>	<b>43</b>
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	43
A2.1.1.1	Population .....	43
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	43
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	43
A2.1.1.4	Studientypen .....	44

A2.1.1.5	Studiendauer .....	44
A2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	44
A2.1.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	45
A2.1.2	Informationsbeschaffung .....	45
A2.1.2.1	Bibliografische Recherche .....	45
A2.1.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	46
A2.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	46
A2.1.2.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	46
A2.1.2.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	46
A2.1.2.2.4	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	46
A2.1.2.2.5	Informationen von Studiengruppen und Fachgesellschaften .....	47
A2.1.2.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	47
A2.1.2.2.7	Informationen aus Anhörungen.....	47
A2.1.2.3	Selektion relevanter Studien .....	47
A2.1.3	Informationsbewertung.....	48
A2.1.4	Informationssynthese und -analyse .....	49
A2.1.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
A2.1.4.2	Metaanalysen .....	50
A2.1.4.3	Aussagen zur Beleglage .....	51
A2.1.4.4	Sensitivitätsanalysen .....	51
A2.1.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	52
<b>A2.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....</b>	<b>52</b>
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>54</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>54</b>
A3.1.1	Primäre Suchquellen.....	54
A3.1.1.1	Bibliografische Recherche .....	54
A3.1.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	55
A3.1.1.3	Dokumente von Herstellerfirmen.....	57
A3.1.2	Weitere Suchquellen.....	58
A3.1.2.1	Systematische Übersichten .....	58
A3.1.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	58
A3.1.2.3	Studiengruppen und Fachgesellschaften .....	58
A3.1.2.4	Anhörung .....	58
A3.1.2.5	Autorenanfragen.....	59

A3.1.2.6	Zusätzlich identifizierte Dokumente.....	63
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	63
A3.1.4	Studien unklarer Relevanz.....	63
<b>A3.2</b>	<b>Untersuchungsziel 1 .....</b>	<b>64</b>
<b>A3.3</b>	<b>Untersuchungsziel 2 .....</b>	<b>64</b>
A3.3.1	nAMD.....	64
A3.3.1.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	64
A3.3.1.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	65
A3.3.1.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	75
A3.3.1.2	Patientenrelevante Endpunkte.....	75
A3.3.1.2.1	Studien zum Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung.....	75
A3.3.1.2.1.1	Sehvermögen .....	75
A3.3.1.2.1.2	Schmerzen.....	84
A3.3.1.2.1.3	Fremdkörpergefühl .....	86
A3.3.1.2.1.4	Unerwünschte Ereignisse.....	88
A3.3.1.2.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	102
A3.3.1.2.1.6	Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand .....	103
A3.3.1.2.1.7	Sensitivitätsanalysen.....	107
A3.3.1.2.1.8	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	107
A3.3.1.2.2	Studien zum Vergleich Sehschärfe + OCT-Steuerung versus Sehschärfe-Steuerung.....	107
A3.3.1.2.2.1	Sehvermögen .....	108
A3.3.1.2.2.2	Schmerzen.....	109
A3.3.1.2.2.3	Fremdkörpergefühl .....	110
A3.3.1.2.2.4	Unerwünschte Ereignisse.....	110
A3.3.1.2.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	114
A3.3.1.2.2.6	Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand .....	115
A3.3.1.2.2.7	Metaanalysen .....	117
A3.3.1.2.2.8	Sensitivitätsanalysen.....	117
A3.3.1.2.2.9	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	117
A3.3.2	DMÖ.....	117
A3.3.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	117
A3.3.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	118
A3.3.2.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	123
A3.3.2.2	Patientenrelevante Endpunkte.....	123
A3.3.2.2.1	VEGF-Inhibitoren .....	124
A3.3.2.2.1.1	Sehvermögen .....	124

A3.3.2.2.1.2	Schmerzen.....	125
A3.3.2.2.1.3	Fremdkörpergefühl .....	125
A3.3.2.2.1.4	Unerwünschte Ereignisse.....	125
A3.3.2.2.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	127
A3.3.2.2.1.6	Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand .....	127
A3.3.2.2.1.7	Metaanalysen .....	128
A3.3.2.2.1.8	Sensitivitätsanalysen.....	128
A3.3.2.2.1.9	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	128
A3.3.2.2.2	Kortikosteroide .....	128
A3.3.2.2.2.1	Sehvermögen .....	128
A3.3.2.2.2.2	Schmerzen.....	129
A3.3.2.2.2.3	Fremdkörpergefühl .....	129
A3.3.2.2.2.4	Unerwünschte Ereignisse.....	130
A3.3.2.2.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	131
A3.3.2.2.2.6	Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand .....	132
A3.3.2.2.2.7	Metaanalysen .....	133
A3.3.2.2.2.8	Sensitivitätsanalysen.....	134
A3.3.2.2.2.9	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	134
<b>A3.4</b>	<b>Untersuchungsziel 3 .....</b>	<b>134</b>
<b>A4</b>	<b>Kommentare .....</b>	<b>135</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>135</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....</b>	<b>136</b>
<b>A4.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>138</b>
<b>A4.4</b>	<b>Würdigung der Anhörung.....</b>	<b>139</b>
A4.4.1	Anmerkungen zum Hintergrund.....	140
A4.4.2	Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs).....	140
A4.4.3	Anmerkungen zum Studienpool des Vorberichts .....	141
A4.4.3.1	Eingeschlossene Studien ungeeignet zur Beantwortung der Berichtsfragestellung .....	141
A4.4.4	Eingeschlossene Studie erfüllt nicht die Kriterien für den Studieneinschluss	142
A4.4.5	Studien mit Einschlussforderung.....	143
A4.4.6	Bewertung und Interpretation der eingeschlossenen Studien.....	144
A4.4.7	Anmerkungen zur Methodik.....	145
A4.4.7.1	Vergleichsintervention .....	145
A4.4.7.2	Patientenrelevante Endpunkte.....	146
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>147</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>158</b>

<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>158</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>163</b>
<b>A7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>171</b>
<b>A7.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>171</b>
<b>A7.2</b>	<b>Suche in Studienregistern.....</b>	<b>176</b>
<b>A8</b>	<b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>178</b>
<b>A8.1</b>	<b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen. ....</b>	<b>178</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Matrix der Endpunkte .....	10
Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in Studien zum Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung .....	13
Tabelle 3: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in der OCTAVE-Studie .....	22
Tabelle 4: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in der TREX-DME-Studie.....	27
Tabelle 5: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in der OZDRY-Studie.....	30
Tabelle 6: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte .....	34
Tabelle 7: Übersicht über die Effektaussagen zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand .....	35
Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	45
Tabelle 9: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	51
Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	56
Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz .....	56
Tabelle 12: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente .....	58
Tabelle 13: Übersicht zu Autorenanfragen, für die eine Antwort eingegangen ist.....	59
Tabelle 14: Zusätzlich identifizierte Dokumente .....	63
Tabelle 15: Studienpool der Nutzenbewertung.....	63
Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (nAMD).....	66
Tabelle 17: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (nAMD).....	69
Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (nAMD).....	70
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation (nAMD).....	73
Tabelle 20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (nAMD).....	75
Tabelle 21: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe $\geq 10 / \geq 15$ ETDRS-Buchstaben, Nahvisus, Kontrastsensitivität (nAMD).....	76
Tabelle 22: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe $\geq 10 / \geq 15$ ETDRS-Buchstaben bei Patienten mit unvorbehandelter nAMD .....	77
Tabelle 23: Ergebnisse zum Sehvermögen: Kontrastsensitivität (nAMD) .....	80
Tabelle 24: Ergebnisse zum Sehvermögen: Nahvisus [logMAR] <sup>a</sup> (nAMD) .....	81
Tabelle 25: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben bei Patienten mit vorbehandelter nAMD.....	82
Tabelle 26: Übersicht über die Effektaussagen zum Sehvermögen (nAMD).....	83

Tabelle 27: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerzen: Augenschmerzen (nAMD).....	84
Tabelle 28: Ergebnisse zu Schmerzen: Augenschmerzen <sup>a</sup> : (nAMD) .....	85
Tabelle 29: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl (nAMD).....	87
Tabelle 30: Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl .....	87
Tabelle 31: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (nAMD) ...	89
Tabelle 32: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, häufige ( $\geq 5\%$ ) oder relevante okuläre <sup>a</sup> UE .....	90
Tabelle 33: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: SUE Gesamtrate, Studienabbruch wegen SUE, $\geq 1$ schwerwiegendes systemisches Ereignis, Mortalität .....	91
Tabelle 34: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Okuläre SUE .....	93
Tabelle 35: Übersicht über die Effektaussagen zu den unerwünschten Ereignissen (nAMD).....	101
Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: MacDQoL (nAMD).....	102
Tabelle 37: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: MacDQoL <sup>a</sup> (nAMD)....	102
Tabelle 38: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (nAMD) .....	103
Tabelle 39: Ergebnisse zur Anzahl zum Interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen bei unvorbehandelter nAMD .....	104
Tabelle 40: Ergebnisse zur Anzahl zum Interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen bei vorbehandelter nAMD .....	106
Tabelle 41: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben (nAMD) .....	108
Tabelle 42: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben (nAMD) .....	108
Tabelle 43: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerzen: Augenschmerzen (PT, MedDRA Version 18.1) (nAMD) .....	109
Tabelle 44: Ergebnisse zu Schmerzen: Augenschmerzen (PT, MedDRA Version 18.1) (nAMD).....	110
Tabelle 45: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (nAMD). .....	111
Tabelle 46: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (nAMD).....	111
Tabelle 47: Übersicht über die Effektaussagen zu den unerwünschten Ereignissen (nAMD).....	113
Tabelle 48: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (nAMD) .....	114
Tabelle 49: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (nAMD) .	115
Tabelle 50: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (nAMD) .....	116
Tabelle 51: Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (nAMD) .....	116

Tabelle 52: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (DMÖ).....	118
Tabelle 53: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (DMÖ).....	119
Tabelle 54: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (DMÖ)	120
Tabelle 55: Charakterisierung der Studienpopulation (DMÖ).....	121
Tabelle 56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (DMÖ).....	123
Tabelle 57: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS (DMÖ) .....	124
Tabelle 58: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS- Buchstaben (DMÖ) .....	124
Tabelle 59: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (DMÖ)...	125
Tabelle 60: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (DMÖ).....	126
Tabelle 61: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (DMÖ) .....	127
Tabelle 62: Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (DMÖ) .....	127
Tabelle 63: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben (DMÖ) .....	128
Tabelle 64: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS- Buchstaben (DMÖ) .....	129
Tabelle 65: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (DMÖ)...	130
Tabelle 66: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (DMÖ).....	130
Tabelle 67: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (DMÖ) .....	131
Tabelle 68: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (DMÖ) ...	132
Tabelle 69: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (DMÖ) .....	133
Tabelle 70: Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (DMÖ) .....	133

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	55
Abbildung 2: Flussdiagramm der eingeschlossenen Patienten in der CATT-Studie; Randomisierung bei Baseline und Rerandomisierung nach dem ersten Studienjahr.....	65
Abbildung 3: Forest Plot für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.....	79
Abbildung 4: Forest Plot für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben, 24 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.....	80
Abbildung 5: Forest Plot für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall, Beginn des Behandlungsschemas nach 1 Jahr. ....	82
Abbildung 6: Forest Plot für den Endpunkt Augenschmerzen, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall. ....	86
Abbildung 7: Forest Plot für den Endpunkt Fremdkörpergefühl, 12 Monate, OCT- gesteuerte IVOM vs. festes Intervall. ....	88
Abbildung 8: Forest Plot für den Endpunkt Katarakt, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.....	95
Abbildung 9: Forest Plot für den Endpunkt SUE Gesamtrate, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall. ....	96
Abbildung 10: Forest Plot für den Endpunkt Endophthalmitis, 12 Monate, OCT- gesteuerte IVOM vs. festes Intervall. ....	97
Abbildung 11: Forest Plot für den Endpunkt Uveitis, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.....	98
Abbildung 12: Forest Plot für den Endpunkt Netzhautblutung, 12 Monate, OCT- gesteuerte IVOM vs. festes Intervall. ....	98
Abbildung 13: Forest Plot für den Endpunkt mind. 1 schwerwiegendes systemisches Ereignis, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.....	99
Abbildung 14: Forest Plot für den Endpunkt Mortalität, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall. ....	100
Abbildung 15: Forest Plot für den Endpunkt Anzahl der intravitrealen Injektionen, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall. ....	105
Abbildung 16: Forest Plot für den Endpunkt Anzahl der intravitrealen Injektionen, 24 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall. ....	105
Abbildung 17: Forest Plot für den Endpunkt Anzahl der intravitrealen Injektionen, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall, Beginn des Behandlungsschemas nach 1 Jahr.....	106

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAO	American Academy of Ophthalmology
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
BCVA	Best corrected visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.
CNV	choroidale Neovaskularisation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRT	Central retinal Thickness (zentrale Netzhautdicke)
CST	Central Subfield Thickness (Dicke des zentralen Teilfelds)
DMÖ	diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V.
DR	diabetische Retinopathie
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EURETINA	European Society of Retinal Specialist (Gesellschaft für Netzhautspezialisten)
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
FAG	Fluoreszenzangiografie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVOM	intravitreale operative Medikamentengabe
MacDQoL	Macular Disease Dependent Quality of Life
MacTSQ	Macular Disease Treatment Satisfaction
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MID	Minimal important Difference (individuelle klinisch relevante Änderung)
nAMD	neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire
OCT	optische Kohärenztomografie
PRO	Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Term (bevorzugte Benennung in MedDRA)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD-OCT	Spectral-Domain OCT
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TD-OCT	Time-Domain OCT
UE	unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

## 1 Hintergrund

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und diabetische Retinopathie (DR) sind vaskuläre Erkrankungen der Netzhaut, die zu schwerem irreversiblen Sehverlust bis hin zur Erblindung führen können. In Deutschland steht die AMD an erster Stelle als Ursache für die Erblindung bei Personen über 60 Jahre [1]. Die DR ist in vielen Industrieländern ein häufiger Grund für das Auftreten einer Erblindung im berufsfähigen Alter [2,3]. Zusammen sind die AMD und DR für etwa die Hälfte aller Erblindungen in Deutschland verantwortlich [1].

Bei der AMD wird zwischen der trockenen und der feuchten Form unterschieden [4]. Charakteristisch für die trockene AMD ist der langsame Verlust der Sehkraft, der über Monate bis Jahre fortschreitet. Circa 10 bis 15 % der Patienten leiden an einer feuchten (neovaskulären) AMD (nAMD) [5]. Die nAMD ist durch die Neubildung poröser Blutgefäße im subretinalen Raum gekennzeichnet. Durch die undichte Gefäßwand treten Flüssigkeit und Blut aus, dabei wird insbesondere die Makula, das Netzhautzentrum, in dem sich der Bereich des schärfsten Sehens (Fovea) befindet, beschädigt. Folglich nimmt die Sehschärfe ab und es kann zu Verzerrungen (Metamorphopsien) oder Ausfällen im Gesichtsfeld (Skotomen) kommen [4].

Etwa ein Drittel aller Menschen mit Diabetes sind von einer DR betroffen, die infolge eines erhöhten Blutzuckerspiegels auftritt [2]. Diese Erkrankung bleibt lange symptomlos. Erst später nimmt der Patient eine Verminderung der Sehfähigkeit wahr [6]. Im Verlauf der DR wird zwischen dem nicht proliferativen und dem proliferativen Stadium unterschieden [6,7]. Bei der nicht proliferativen DR treten Ausstülpungen (Mikroaneurysmen) der Blutgefäße und Blutungen in der Netzhaut auf. Bei der proliferativen DR bilden sich neue, fragile Gefäße, die in die Netzhaut und den Glaskörper einwachsen und so zu einer Glaskörperblutung und Netzhautablösung führen können. Bei beiden Formen der DR kann die diabetische Makulopathie auftreten, eine durch Diabetes bedingte Erkrankung der Netzhautmitte. Eine Form der diabetischen Makulopathie ist das diabetische Makulaödem (DMÖ). Das Ödem in der Makula entsteht durch die erhöhte Permeabilität der Blutgefäße. Charakteristisch sind neben der Netzhautschwellung Lipidablagerungen (harte Exsudate). Es wird differenziert zwischen einem DMÖ mit und ohne Foveabeteiligung [7].

Die Diagnostik und Indikationsstellung bei der nAMD [8] und dem DMÖ [9] erfolgen über die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus), Prüfung auf Metamorphopsien, die stereoskopische Fundusuntersuchung, die Fluoreszenzangiografie (FAG) und die optische Kohärenztomografie (OCT). Die FAG gilt dabei als diagnostische Standardmethode für die Erstdiagnose der nAMD [10,11]. Bei dieser Diagnostik wird dem Patienten fluoreszierender Farbstoff intravenös verabreicht. Mit einer Funduskamera wird das Einströmen des Farbstoffs in die Netzhaut- und Aderhautgefäße dokumentiert. Dabei kann beobachtet werden, an welchen Stellen Farbstoff aus den Gefäßen der Netzhaut in das umliegende Gewebe austritt [4].

Die OCT ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, mit dem Netzhautstrukturen, ähnlich wie in einem histologischen Schnitt, hochauflösend abgebildet werden können. Dabei wird ein Lichtstrahl auf die Netzhaut projiziert. Durch die Messung des reflektierten und gestreuten Lichts der verschiedenen Netzhautschichten erzeugt die OCT zwei- und dreidimensionale Aufnahmen [12], die eine objektive und quantitative Beurteilung der Netzhaut zulassen. Mittels OCT können intra- und subretinale Strukturen wie zum Beispiel Flüssigkeitsansammlungen, Narbenprozesse und Veränderungen der Netzhautdicke beurteilt werden [10,13,14]. In der Praxis kommen hauptsächlich 2 Arten von OCT-Geräten zur Anwendung: das ältere Verfahren, die Time-Domain OCT (TD-OCT), und die Spectral-Domain OCT (SD-OCT). Die SD-OCT stellt dabei eine technische Weiterentwicklung der TD-OCT dar. Durch die erhöhte Messgeschwindigkeit wird die Bildauflösung unter Anwendung der SD-OCT verbessert. Außerdem lässt sich auf den Aufnahmen der SD-OCT ein spezifisches anatomisches Areal auf der Netzhaut räumlich zuordnen, was insbesondere für die Verlaufsuntersuchungen von Vorteil sein könnte [13,15].

Für die medikamentöse Behandlung der nAMD und des DMÖ stehen sowohl Antagonisten der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) als auch Kortikosteroidpräparate zur Verfügung. Beide Medikamente werden durch eine intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM) verabreicht. Kortikosteroide haben eine anti-entzündliche und abschwellende Wirkung und führen zu einer Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke. Sie werden beim DMÖ eingesetzt [16]. VEGF-Inhibitoren hemmen die krankhafte Gefäßneubildung [17] und kommen bei der Behandlung der nAMD und des DMÖ zur Anwendung. Die Therapie mit VEGF-Inhibitoren kann kontinuierlich oder bedarfsabhängig durchgeführt werden [8,9]. Innerhalb des kontinuierlichen Behandlungsschemas erhält der Patient in fixen Abständen (in der Regel in monatlichen Intervallen) eine Injektion [18-20]. Die Behandlung nach Bedarf sieht vor, dass meist nach einer Initialtherapie mit 3 (nAMD) oder 4 (DMÖ) Injektionen mit monatlichem Abstand die Wiederbehandlung in Abhängigkeit von primär morphologischen Kriterien erfolgt. Eine Strategie ist, bei gleichbleibenden Kontrollintervallen befundabhängig zu injizieren (Pro-re-nata-Schema). Eine weitere Option ist, dass die Intervalle der Kontrolltermine, die immer mit einer Injektion zusammen erfolgen, in Abhängigkeit vom Befund verlängert oder wieder verkürzt werden („treat and extend“-Schema). Bei der Verlaufskontrolle wird üblicherweise neben der morphologischen Beurteilung (OCT) auch der bestkorrigierte Visus erfasst und eine Fundusuntersuchung durchgeführt [7,8]. Der Patient soll ergänzend eine Anleitung zur Selbstkontrolle seines Sehvermögens erhalten. Zwischen den Verlaufskontrollen kann der Betroffene zum Beispiel mithilfe des Amsler-Gitter-Tests sein Sehvermögen eigenständig prüfen [21].

VEGF-Inhibitoren sind seit etwa dem Jahr 2006 der bedeutendste Ansatzpunkt in der Behandlung der nAMD [10,15,22-24] und des DMÖ mit fovealer Beteiligung [3]. Für die Verlaufsbeobachtung und Steuerung der Therapie mit VEGF-Inhibitoren ist die OCT ein häufig eingesetztes Verfahren, jedoch gilt die Evidenzlage zum Nutzen der OCT bisher als unzureichend [11,25].

## 2 Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertungen der OCT im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren (einschließlich keiner Diagnostik)
  - bei Erstdiagnose (Therapieeinleitung) (Untersuchungsziel 1) und
  - zur Therapiesteuerung bei IVOM mit VEGF-Inhibitoren und Steroiden (bei DMÖ) (Untersuchungsziel 2),
- die Nutzenbewertung von verschiedenen OCT-Anwendungsstrategien zur Therapiesteuerung bei IVOM im Vergleich untereinander (Untersuchungsziel 3)

jeweils bei Patienten mit nAMD sowie DMÖ hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Personen, die ein erhöhtes Risiko für eine nAMD oder ein DMÖ aufweisen, und Patienten mit vorliegender nAMD oder DMÖ. Die Prüfintervention bildete die OCT. Bezüglich der Vergleichsintervention war keine Einschränkung gegeben. Die Vergleichsintervention durfte sich, bis auf die OCT, nicht wesentlich von der Prüfintervention unterscheiden.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität, insbesondere
  - Sehvermögen (zum Beispiel: Sehschärfe (Fern- und Nahvisus), Kontrastsehen, Gesichtsfeld, Verzerrungen, räumliches Sehen),
  - Schmerzen,
  - Fremdkörpergefühl,
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen.

Zusätzlich wurde die Anzahl der intravitrealen Injektionen als interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte wurden dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie durch den G-BA übermittelte Dokumente, Dokumente von Herstellerfirmen, Informationen von Studiengruppen und Fachgesellschaften und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen

Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst.

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 39 Publikationen zu 7 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 14.11.2016 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurden 4 relevante Dokumente zu 3 Studien identifiziert (von denen eine Studie zusätzlich relevant war). Informationen aus Autorenanfragen waren entscheidend für den Studieneinschluss, da für viele Studien allein hieraus ersichtlich war, ob die Prüfintervention zu 80 % erfüllt war.

Es wurden 16 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Darunter waren 10 laufende Studien, eine abgebrochene und 5 abgeschlossene.

Insgesamt wurden somit 8 randomisierte kontrollierte Studien (43 Dokumente) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. 6 Studien konnten dem Untersuchungsziel 2 und 3 Studien dem Untersuchungsziel 3 zugeordnet werden. Dabei liefert eine Studie Daten für das Untersuchungsziel 2 und 3.

### **4.2 Ergebnisse zum Untersuchungsziel 1**

RCTs zur Bewertung der OCT bei Erstdiagnose (Therapieeinleitung) im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren liegen derzeit nicht vor.

### **4.3 Ergebnisse zum Untersuchungsziel 2**

Insgesamt wurden 6 Studien als relevant für das Untersuchungsziel 2 der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Es liegen 4 Studien zur nAMD vor (CATT [26-52], IVAN [51-58], TREX-AMD [59] und OCTAVE [60]) und 2 für das DMÖ (TREX-DME [61] und OZDRY [62]). Für die Indikation nAMD wurden 3 Studien zum Vergleich OCT-Steuerung versus monatliche Behandlung durchgeführt. Eine Studie vergleicht eine Sehschärfe + OCT-Steuerung mit einer sehschärfegesteuerten Behandlung. In den 2 Studien für die Indikation DMÖ werden jeweils in einer Studie VEGF-Inhibitoren und Kortikosteroide eingesetzt. Diese Studien vergleichen eine OCT-gesteuerte Behandlung mit einer Behandlung in festen Abständen.

#### **4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Im Folgenden sind die Studiencharakteristika separat für die Indikationen beschrieben und sortiert nach Vergleichen und Wirkstoffklassen.

#### 4.3.1.1 nAMD

##### **OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung**

Die CATT-Studie [26-52] ist eine 24-monatige Studie mit 44 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika. Es wurden von Februar 2008 bis Dezember 2009 1208 Patienten ab einem Alter von 50 Jahren mit einer unbehandelten aktiven choroidalen Neovaskularisation auf 4 Studienarme randomisiert. Ein Studienzentrum mit 23 Patienten wurde infolge schwerer Protokollverletzungen von der Auswertung ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten 1,25 mg Bevacizumab (Avastin) oder 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis) jeweils entweder monatlich oder OCT-gesteuert. Die beiden OCT-gesteuerten Gruppen erhielten zunächst eine Injektion. Eine Weiterbehandlung erfolgte erst bei einer aktiven Neovaskularisation, deren Nachweis gemäß der Autorenanantwort bei mehr als 80 % der Patienten durch einen OCT-Befund erfolgte. Nach dem ersten Jahr wurden die Patienten in den beiden Gruppen mit monatlicher IVOM erneut randomisiert: zu einer monatlichen oder einer OCT-gesteuerten IVOM. Die Patienten in den beiden Gruppen, die bereits zu Studienbeginn zur OCT-Steuerung randomisiert wurden, erhielten weiterhin die gleiche Behandlung wie im ersten Jahr. Daher gab es von den 3 Behandlungsarmen zu jedem Medikament jeweils 2 Gruppen, die über die gesamte Studiendauer von 2 Jahren ein konstantes Behandlungsschema erhielten, und jeweils eine weitere Gruppe, die nach dem ersten Jahr von monatlicher Behandlung auf eine OCT-gesteuerte IVOM wechselte. Während des ersten Jahres erfolgte die Untersuchung ausschließlich mit der TD-OCT. Während des zweiten Jahres wurde bei 22,6 % der Patienten die SD-OCT verwendet. Die Ergebnisse für die Ranibizumab- und Bevacizumab-Vergleiche werden in der Studie separat berichtet. Im Rahmen der Metaanalysen gehen diese beiden Vergleiche zwar getrennt voneinander in die Auswertung ein, dennoch wird bei der Ableitung der Beleglage das gepoolte Ergebnis wie das Ergebnis einer einzelnen Studie berücksichtigt.

Die IVAN-Studie [51-58] ist eine 24-monatige Studie mit 23 Studienzentren im Vereinigten Königreich. Insgesamt wurden von März 2008 bis Oktober 2010 628 unvorbehandelte Patienten ab einem Alter von 50 Jahren mit einer AMD und aktiven choroidalen Neovaskularisationen und einer bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) ab 25 Buchstaben in 4 Gruppen randomisiert. Alle Patienten wurden mit 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis) oder 1,25 mg Bevacizumab (Avastin) jeweils monatlich oder nach Bedarf behandelt, der gemäß der Autorenanantwort bei über 80 % der Patienten mit einer OCT festgestellt wurde. Nach 3 monatlichen Injektionen erhielten Patienten mit TD-OCT-Steuerung eine Wiederbehandlung mit 3 weiteren Injektionen bei Anzeichen für Krankheitsaktivität in der OCT. Nach jedem 3-monatigen Behandlungszyklus war das Aussetzen der IVOM möglich. Patienten in der Vergleichsgruppe erhielten die Behandlung monatlich.

Die TREX-AMD-Studie [59] ist eine 24-monatige, multizentrische Studie, die in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt wurde. Für den Abschlussbericht lagen nur die 1-Jahres-Daten vor. Es wurden von Februar 2013 bis Januar 2014 60 Patienten ab einem Alter von 50 Jahren mit einer unbehandelten aktiven choroidalen Neovaskularisation rekrutiert. Die

Patienten wurden in einem Verhältnis von 1 : 2 auf eine monatliche Behandlung oder eine Behandlung nach einem Treat-and-Extend-Schema mit 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis) randomisiert. Gemäß der Autorenantwort basierte die Wiederbehandlung bei den Patienten, die eine bedarfsgesteuerte Therapie erhalten haben, primär auf dem SD-OCT-Befund. Patienten mit OCT-Steuerung erhielten nach 3 monatlichen Injektionen eine Wiederbehandlung anhand der Krankheitsaktivität nach dem Treat-and-Extend-Protokoll: Bis zum Erreichen einer trockenen Makula wurde die monatliche IVOM fortgesetzt. Dann wurde das Behandlungsintervall um 2 Wochen vergrößert. Bei erneuter feuchter Makula wurde das Intervall bis zur Erreichung einer trockenen Makula um 2 Wochen verkürzt. Sobald die Makula wieder trocken war, wurde der Abstand zwischen den Untersuchungen um eine Woche vergrößert und bei Feststellung einer feuchten Makula wieder um eine Woche reduziert. Nach dreimaliger Krankheitsaktivität wurde die Behandlung mit dem nächstkürzeren Intervall für 3 Untersuchungen fortgesetzt. Anschließend erfolgte der erneute Start des Protokolls.

### **Sehschärfe + OCT-Steuerung versus Sehschärfe-Steuerung**

Die OCTAVE-Studie 2016 [60] ist eine multizentrische Studie mit 92 Studienzentren in 24 Ländern. Insgesamt wurden ab Juni 2013 671 unvorbehandelte Patienten ab einem Alter von 50 Jahren mit einer AMD und aktiven choroidalen Neovaskularisationen (CNV) rekrutiert. Falls beide Augen betroffen waren, wählte der Arzt eines als Studienauge aus. In beiden Behandlungsgruppen erhielt das andere Auge die Standardversorgung. Alle Patienten wurden mit 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis) behandelt. Nach 3 initialen Injektionen mit einem monatlichen Abstand wurde die IVOM in der Interventionsgruppe durch die Sehschärfe + OCT gesteuert, während die Kontrollgruppe eine allein auf der Sehschärfe basierende Therapie erhielt. Eine Wiederbehandlung war dann bei Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) durch nAMD indiziert. In beiden Behandlungsgruppen erfolgten die gleichen monatlichen Kontrollen, einschließlich Testung der BCVA und OCT-Messung unabhängig vom Wiederbehandlungskriterium. Bei der OCT-Untersuchung kam eine hochauflösende (High Definition) SD-OCT zum Einsatz. Die Studie war ursprünglich für 24 Monate geplant. Der Hersteller Novartis Pharma GmbH hat im Oktober 2014 den Abbruch der Studie veranlasst mit der Begründung, dass eine Therapiesteuerung mittels OCT durch Gesundheitsbehörden und Fachgesellschaften anerkannt sei und bereits in vielen Ländern innerhalb der Regelversorgung eingesetzt werde. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 332 Tagen für die Gruppe mit zusätzlicher OCT-Steuerung und bei 341 Tagen für die sehschärfe-gesteuerte Gruppe. Für die Endpunkte, die zu einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb der Studie ausgewertet wurden, steht somit nur ein Teil der Patienten zur Verfügung. Falls alle Patienten in die Auswertung eines Endpunkts einfließen, unterscheidet sich die Beobachtungsdauer der einzelnen Patienten voneinander. Dies betrifft die Patienten beider Gruppen in gleicher Weise und führt nicht zu systematischen Verzerrungen. Die vom Hersteller übermittelten Unterlagen lassen nicht erkennen, dass eine Interimsanalyse oder ein sonstiger Einblick in die Studiendaten die Entscheidung zum Studienabbruch beeinflusst hat.

#### 4.3.1.2 DMÖ

##### **VEGF-Inhibitoren**

Die dreiarmige TREX-DME-Studie [61] vergleicht eine monatliche IVOM mit einer IVOM nach einem Treat-and-Extend-Schema mit und ohne angiografiegesteuerte Fotokoagulation. Die Studiendauer beträgt 2 Jahre. Bisher wurden die Ergebnisse nach dem ersten Studienjahr publiziert. Zwischen November 2013 und April 2015 wurden insgesamt 116 Patienten mit diabetischem Makulaödem mit Foveabeteiligung eingeschlossen. Die Angaben aus der Studie lassen keine Rückschlüsse auf die Art und Häufigkeit der Vorbehandlung zu. Es war gefordert, dass in den letzten 12 Wochen vor Studienbeginn keine IVOM mit Kortikosteroiden oder VEGF-Inhibitoren erfolgt war, sowie keine vorherige Laserbehandlung der Makula. Wenn beide Augen betroffen waren, wurden diese auf verschiedene Behandlungsarme randomisiert. Somit wurden von 116 Patienten 150 Augen behandelt und ausgewertet. Nur der Vergleich der beiden Studienarme Monatlich vs. Treat and Extend ohne Fotokoagulation ist für die Nutzenbewertung von Bedeutung. Die Behandlung nach dem Treat-and-Extend-Schema sah vor, dass zunächst über 12 Wochen 4 Injektionen in der monatlichen Verlaufsuntersuchung gegeben wurden. Anschließend wurde das Behandlungsintervall nach vorab definierten OCT-Kriterien angepasst. Anhand der zentralen Netzhautdicke (CRT) wurde entschieden, ob das Behandlungsintervall verlängert, verkürzt oder beibehalten werden soll. Das Behandlungsintervall wurde erstmals verlängert, wenn die CRT  $\leq 325 \mu\text{m}$  beträgt. Zwischen den Behandlungen lagen maximal 12 Wochen und mindestens 4 Wochen. Die CRT wurde mit einem SD-OCT gemessen. Wenn sich die Sehschärfe um mehr als 15 Buchstaben verschlechtert hat, wurde das Behandlungsintervall auf 4 Wochen verkürzt. Da dieses Kriterium in der Treat-and-Extend-Gruppe nur bei 7 von 60 Augen (11,7 %) zutraf, wurde bei mehr als 80 % der Patienten die Behandlung allein durch die OCT gesteuert. Somit erfüllte die Studie alle Einschlusskriterien.

##### **Kortikosteroide**

Bei der OZDRY-Studie 2015 [62] handelt es sich um eine 12-monatige, multizentrische Studie, die im Vereinigten Königreich durchgeführt wurde. Insgesamt wurden von Februar 2013 bis November 2014 100 Patienten mit refraktärem diabetischem Makulaödem auf 2 Gruppen randomisiert. Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren, Diabetes-Typ 1 oder 2 und einer Dicke des zentralen Teilfelds (Central Subfield Thickness, CST)  $> 300 \mu\text{m}$  im SD-OCT wurden eingeschlossen. Falls beide Augen für eine Behandlung infrage kamen, wurde das Auge mit der besseren Sehschärfe ausgewählt, es sei denn, der Patient bevorzugte das andere Auge. Alle Patienten wurden mit dem Kortikosteroid Dexamethason (Ozurdex) behandelt. In der einen Gruppe erfolgte die IVOM nach einem festen Behandlungsschema, bei dem alle 5 Monate eine Injektion verabreicht wurde. Die Therapiesteuerung der anderen Gruppe erfolgte über die SD-OCT. Eine Wiederbehandlung fand nur statt, wenn innerhalb der Kontrolluntersuchungen eine CST von  $> 300 \mu\text{m}$  gemessen wurde. Bei der OCT-gesteuerten Behandlung (pro re nata) waren 4 Monate nach initialer Dosis monatliche Kontrolluntersuchungen vorgesehen. Nach einer Injektion konnte frühestens alle 4 Monate eine weitere

Injektion folgen. Die intravitreale Gabe von Dexamethason konnte in beiden Studienarmen verzögert werden, wenn der intraokuläre Druck höher als 30 mmHg war, eine BCVA von mehr als 83 Buchstaben erreicht wurde oder eine intraokuläre Infektion sowie eine schwerwiegende Entzündung vorlag.

#### 4.3.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Eine Übersicht der aus 6 Studien extrahierten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für das Untersuchungsziel 2 wird in Tabelle 1 gegeben. Darüber hinaus enthielten alle Studien Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand. Dieser wird ergänzend dargestellt (Abschnitte 4.3.4.1.1.6 und 4.3.4.1.2.6).

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte

Studie	Endpunkte				
	Morbidität <sup>a</sup>				
	Sehvermögen	Schmerzen	Fremdkörpergefühl	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>nAMD unvorbehandelt</b>					
<b>Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung</b>					
CATT	•	•	•	•	
IVAN	•	•	•	•	•
TREX-AMD	•			•	
<b>Vergleich Sehschärfe + OCT-Steuerung versus Sehschärfe-Steuerung</b>					
OCTAVE	•	• <sup>b</sup>		•	•
<b>nAMD vorbehandelt</b>					
<b>Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung</b>					
CATT	•				
<b>DMÖ</b>					
<b>VEGF-Inhibitoren</b>					
TREX-DME	•			•	
<b>Kortikosteroide</b>					
OZDRY	•			•	•
a: bezieht sich auf das Studienauge					
b: Schmerzen wurden nur als unerwünschtes Ereignis berichtet und nicht systematisch erhoben.					
nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; DMÖ: diabetisches Makulaödem; OCT: optische Kohärenztomografie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor					

### **4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene**

#### **4.3.3.1 nAMD**

##### **Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CATT und IVAN als niedrig und für die TREX-AMD als hoch eingestuft, da Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlten.

In der TREX-AMD-Studie übertrug sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Für die CATT und IVAN wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen als niedrig und für die Ergebnisse zu Schmerzen und zum Fremdkörpergefühl als hoch bewertet, weil diese subjektiven Endpunkte unverblindet erhoben wurden. Für die CATT-Studie wurde das Verzerrungspotenzial für den interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand und für das Sehvermögen abhängig vom Auswertungszeitpunkt und Vergleich als niedrig oder hoch eingestuft, da das ITT-Prinzip nicht immer erfüllt war. Für die IVAN-Studie wurde das Verzerrungspotenzial für den interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand als niedrig und für das Sehvermögen als hoch bewertet, weil das ITT-Prinzip verletzt wurde.

##### **Vergleich Sehschärfe + OCT-Steuerung versus Sehschärfe-Steuerung**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die OCTAVE-Studie als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Schmerzen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch bewertet. Es blieb unklar, ob die beiden Endpunkte verblindet erhoben wurde und ob für die gesundheitsbezogene Lebensqualität das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Sehvermögen (bestkorrigierte Sehschärfe), interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand und unerwünschte Ereignisse wurde als niedrig eingestuft.

#### **4.3.3.2 DMÖ**

##### **VEGF-Inhibitoren**

Für die TREX-DME-Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft. Diese Bewertung ist auf die fehlenden Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und die fehlende Verblindung zurückzuführen. Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Hinzu kommt, dass für keinen der berichteten Endpunkte die Abhängigkeit der Augen bei der Auswertung berücksichtigt wurde.

##### **Kortikosteroide**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die OZDRY-Studie als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu den beiden Endpunkten unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Für

den Endpunkt unerwünschte Ereignisse blieb unklar, ob eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte. Zu den Ergebnissen der UE und SUE war die Anzahl der ausgewerteten Patienten nicht angegeben. Die Erhebung der Lebensqualität mittels Fragebogen durch den Patienten erfolgte im offenen Studiendesign. Die Ergebnisse für die Endpunkte Sehvermögen (bestkorrigierte Sehschärfe) und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

#### **4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

##### **4.3.4.1 nAMD**

###### **4.3.4.1.1 Studien zum Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung**

Für diesen Vergleich konnten aus 3 eingeschlossenen Studien Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten verwertet werden. Sofern möglich, wurden die Ergebnisse in Metaanalysen zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monate zusammengefasst.

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte. Die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte sind in der Tabelle getrennt dargestellt für unvorbehandelte und vorbehandelte nAMD-Patienten. Für alle Endpunkte lagen Daten zu unvorbehandelten Patienten vor. Daten für vorbehandelte Patienten lagen allein für den Endpunkt Sehvermögen vor.

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in Studien zum Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
<b>Unvorbehandelte nAMD</b>	
Sehvermögen	BCVA: <u>Verbesserung <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben:</u> 12 Monate: OR 0,59; 95 %-KI [0,20; 1,77]; $p = 0,401$ <u>Verbesserung <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben:</u> 12 Monate: OR 0,74; 95 %-KI [0,56; 0,98]; $p = 0,036^a$ 24 Monate: Infolge der Heterogenität ( $p = 0,195$ ) erfolgte keine Darstellung eines gemeinsamen Effektschätzers. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet.
	Kontrastsensitivität: 12 Monate: MD -0,55; 95 %-KI [-1,22; 0,12]; $p = 0,11$ 24 Monate: MD -1,07; 95 %-KI [-1,90; -0,25]; $p = 0,011$ ; Hedges' g: -0,23; 95 %-KI [-0,40; -0,05]
	Nahvisus: 12 Monate: GMR 0,97; 95 %-KI [0,89; 1,06]; $p = 0,53$ 24 Monate: GMR 0,90; 95 %-KI [0,82; 0,99]; $p = 0,040$
Schmerzen	Augenschmerzen als okuläres UE: 12 Monate: OR 0,81; 95 %-KI [0,60; 1,09]; $p = 0,155$ 24 Monate: OR 0,85; 95 %-KI [0,60; 1,21]; $p = 0,530$
Fremdkörpergefühl	Fremdkörpergefühl als okuläres UE: 12 Monate: OR 0,96; 95 %-KI [0,58; 1,59]; $p = 0,865$ 24 Monate: Peto-OR 1,99; 95 %-KI [0,21; 19,21]; $p = 0,601$
Unerwünschte Ereignisse	Häufige <sup>b</sup> okuläre <sup>c</sup> UE: <u>Katarakt:</u> 12 Monate: OR 0,66; 95 %-KI [0,22; 1,93]; $p = 0,446$ 24 Monate: keine Daten berichtet <u>Sehschärfeverminderung:</u> 12 Monate: keine Daten berichtet 24 Monate: OR 1,25; 95 %-KI [0,61; 2,59]; $p = 0,555$ <u>Subkonjunktivale Blutung:</u> 12 Monate: OR 1,00; 95 %-KI [0,09; 11,74]; $p > 0,999$ 24 Monate: keine Daten berichtet
	SUE Gesamtrate: 12 Monate: OR 1,27; 95 %-KI [0,98; 1,65]; $p = 0,071$ 24 Monate: OR 1,27; 95 %-KI [0,89; 1,81]; $p = 0,247$
	$\geq 1$ schwerwiegendes systemisches Ereignis: 12 Monate: OR 1,22; 95 %-KI [0,96; 1,56]; $p = 0,108$ 24 Monate: OR 1,28; 95 %-KI [0,89; 1,84]; $p = 0,227$
	Mortalität: 12 Monate: OR 1,66; 95 %-KI [0,82; 3,35]; $p = 0,160$ 24 Monate: OR 2,11; 95 %-KI [0,97; 4,59]; $p = 0,057$

Fortsetzung

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in Studien zum Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung (Fortsetzung)

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
	Studienabbruch wegen SUE: 12 Monate: keine Daten berichtet 24 Monate: OR 0,68; 95 %-KI [0,19; 2,42]; $p = 0,579$
	≥ 1 okuläres Ereignis: 12 Monate: keine Daten berichtet 24 Monate: OR 1,37; 95 %-KI [0,47; 4,00]; $p = 0,601$
	Okuläre SUE <u>Endophthalmitis:</u> 12 Monate: OR 0,14; 95 %-KI [0,02; 1,18]; $p = 0,071$ 24 Monate: keine Daten berichtet <u>Uveitis:</u> 12 Monate: OR 1,02; 95 %-KI [0,15; 6,99]; $p = 0,983$ 24 Monate: OR 0,34; 95 %-KI [0,01; 8,35]; $p = 0,515$ <u>Netzhautblutung:</u> 12 Monate: OR 1,61; 95 %-KI [0,75; 3,45]; $p = 0,219$ 24 Monate: OR 3,07; 95 %-KI [0,12; 75,65]; $p = 0,369$ <u>Riss des retinalen Pigmentepithels:</u> 12 Monate: OR 1,56; 95 %-KI [0,06; 39,95]; $p = 0,595$ 24 Monate: Peto-OR 1,02; 95 %-KI [0,14; 7,28]; $p = 0,999$
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	MacDQoL: 12 Monate: keine verwertbaren Daten berichtet 24 Monate: GMR 0,95; 95 %-KI [0,70; 1,28]; $p = 0,73$
<b>Vorbehandelte nAMD</b>	
Sehvermögen	12 Monate: Infolge der Heterogenität ( $p = 0,076$ ) erfolgte keine Darstellung eines gemeinsamen Effektschätzers. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet.
Schmerzen	keine Daten berichtet
Fremdkörpergefühl	keine Daten berichtet
Unerwünschte Ereignisse	keine Daten berichtet
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten berichtet
<p>Alle <i>kursiv</i> dargestellten Werte basieren auf eigenen Berechnungen.</p> <p>a: Das Ergebnis beschränkt sich auf Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit; die Berücksichtigung aller Studien lieferte heterogene Ergebnisse. Infolge der Heterogenität erfolgte keine Darstellung eines gemeinsamen Effektschätzers.</p> <p>b: ≥ 5 % in einem Studienarm in mindestens einer Studie</p> <p>c: Okuläre Ereignisse beziehen sich nur auf das Studienauge.</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GMR: Quotient geometrischer Mittel; KI: Konfidenzintervall; MacDQoL: Macular Disease Dependent Quality of Life; MD: Mittelwertdifferenz; nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Die Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand werden lediglich ergänzend in Abschnitt 4.3.4.1.1.6 dargestellt.

#### **4.3.4.1.1.1 Ergebnisse zum Sehvermögen**

Für den übergeordneten Endpunkt Sehvermögen werden überwiegend Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) berichtet. Nur eine Studie (IVAN) enthält darüber hinaus Daten zur Kontrastsensitivität und zum Nahvisus.

Die CATT-Studie berichtet für den Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung Ergebnisse für 2 Patientenkollektive. Die Patienten, die während der ersten 12 Monate eine monatliche IVOM erhalten haben, wurden erneut randomisiert auf eine OCT-gesteuerte IVOM oder eine monatliche IVOM für weitere 12 Monate. Dieses Patientenkollektiv wird separat betrachtet, da alle Patienten im ersten Jahr eine Vorbehandlung mit monatlicher IVOM erhalten haben und sich erst im zweiten Jahr die Behandlungsschemata unterschieden. Die Patienten, die bei Baseline mit dem Behandlungsschema beginnen, werden mit den Ergebnissen aus den Studien IVAN und TREX-DME zusammenfasst, da eine unbehandelte nAMD Einschlusskriterium in allen Studien war.

#### **Unvorbehandelte Patienten**

##### ***Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe $\geq 10 / 15$ ETDRS-Buchstaben***

Aus allen 3 RCTs (CATT, IVAN und TREX-AMD) lagen Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe vor. Für die Nutzenbewertung sollten die Ergebnisse zur Responderanalyse mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben herangezogen werden. Allerdings berichtet allein die TREX-AMD-Studie Ergebnisse für diese Responderanalyse. Daher wurden für die metaanalytische Zusammenfassung die Ergebnisse zur Responderanalyse Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben berücksichtigt (siehe A3.3.1.2.1.1).

Die einzige Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (CATT) zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Behandlung in festen Intervallen, wenn die Ergebnisse für die beiden Wirkstoffgruppen Ranibizumab und Bevacizumab in die Metaanalyse eingeschlossen wurden. Somit ergibt sich für den Zeitpunkt 12 Monate ein Hinweis für einen Effekt zugunsten der Behandlung in festen monatlichen Intervallen auf Basis der Responderanalyse Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben. Der Einbezug der Daten aus anderen Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit führt zu bedeutsamer Heterogenität, die Effekte sind nicht gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der TREX-AMD-Studie zur Responderanalyse Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben zeigen zum Zeitpunkt 12 Monate keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben ist höher in der Behandlungsgruppe mit festem Behandlungsschema, als unter der OCT-gesteuerten Behandlung (45 % versus

33 %). Dieses Ergebnis stützt die Ergebnisse aus der Metaanalyse zur Responderanalyse Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben.

Für den Zeitpunkt 24 Monate lagen Ergebnisse zur Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben aus den beiden Studien CATT und IVAN vor. Infolge der Heterogenität ( $p = 0,195$ ) erfolgte keine Darstellung eines gemeinsamen Effektschätzers. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Daher ergibt sich für die Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 24 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM gegenüber einer IVOM in festen monatlichen Intervallen. Das Ergebnis für die Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 24 Monaten widerspricht nicht den Ergebnisse der Metaanalyse nach 12 Monaten. Die Ergebnisse für die beiden Zeitpunkte gehen numerisch in die gleiche Richtung.

### ***Kontrastsensitivität***

Die IVAN-Studie berichtete als einzige Studie Ergebnisse zur Kontrastsensitivität zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monaten. Die Auswertung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach 12 Monaten. Nach 24 Monaten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung in festen Intervallen. Nach Durchführung einer Relevanzbewertung über die standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges'  $g$ :  $-0,23$  (95 %-KI [ $-0,40$ ;  $-0,05$ ]) wird dieser Effekt als nicht relevant betrachtet, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls oberhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  liegt.

Somit liegt für die Kontrastsensitivität kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen für die beiden Zeitpunkt 12 und 24 Monate vor.

### ***Nahvisus***

Die IVAN-Studie berichtete als einzige Studie Ergebnisse zum Nahvisus zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monaten. Nach 12 Monaten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Daher liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur IVOM in festen Intervallen zum Zeitpunkt 12 Monate vor. Für den Zeitpunkt 24 Monate zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Somit liegt nach 24 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Behandlung in festen Intervallen vor. Die klinische Relevanz des Effekts blieb aber unklar. Insgesamt deuten die Ergebnisse zum Nahvisus in die gleiche Richtung wie die Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe.

### **Vorbehandelte nAMD**

#### ***Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben***

Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen aus der CATT-Studie für die Patienten, bei denen sich erst im zweiten Jahr die Behandlungsschemata

unterscheiden, zeigte eine bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,076$ ), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Effektschätzers nicht sinnvoll war. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet.

Somit liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen für die Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben vor für Patienten mit vorbehandelter nAMD.

### **Zusammenfassende Betrachtung**

Für die Patienten, die nicht vorbehandelt waren, lagen Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe, zur Kontrastsensitivität und zum Nahvisus für die Zeitpunkte 12 und 24 Monate vor. Maßgeblich ist das Ergebnis zur Responderanalyse für die Verbesserung der Sehschärfe. Hier liegt ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Behandlung in festen Intervallen für den Zeitpunkt 12 Monate vor. Bis auf die Ergebnisse zum Nahvisus nach 24 Monaten, die einen Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der monatlichen Behandlung bei unklarer klinischer Relevanz aufzeigen, ergab sich für alle weiteren Teilendpunkte und Zeitpunkte kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM. In der Gesamtschau ergibt sich unter Berücksichtigung aller Effektaussagen für den Endpunkt Sehvermögen ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur IVOM in festen (monatlichen) Intervallen.

Für die Patienten, die erst nach einem Jahr mit dem Behandlungsschema begonnen haben lagen für den Endpunkt Sehvermögen ausschließlich Ergebnisse zur Sehschärfe zum Zeitpunkt 12 Monaten vor. Es wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten IVOM abgeleitet.

#### **4.3.4.1.1.2 Ergebnisse zu Schmerzen**

Für den Endpunkt Schmerzen lagen Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monate aus jeweils 1 Studie vor. Die CATT-Studie berichtet Ergebnisse für Augenschmerzen nach 12 Monaten für jeweils beide Behandlungsarme der beiden Wirkstoffgruppen Ranibizumab und Bevacizumab. Der gemeinsame Effektschätzer für die beiden gepoolten Wirkstoffgruppen war nicht statistisch signifikant. Die IVAN-Studie berichtet Ergebnisse nach 24 Monaten und zeigte für das Auftreten von Augenschmerzen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Insgesamt liegt für den Endpunkt Schmerz unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monate kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

#### **4.3.4.1.1.3 Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl**

Für den Endpunkt Fremdkörpergefühl lagen Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monate aus jeweils 1 Studie vor. Die CATT-Studie berichtet Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl nach 12 Monaten für jeweils beide Behandlungsarme der beiden

Wirkstoffgruppen Ranibizumab und Bevacizumab. Der gemeinsame Effektschätzer für die beiden gepoolten Wirkstoffgruppen war nicht statistisch signifikant. Die IVAN-Studie berichtet Ergebnisse nach 24 Monaten und zeigte für das Fremdkörpergefühl keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, zugleich wurde eine unzureichende Datenlage festgestellt. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.

Insgesamt liegt für den Endpunkt Fremdkörpergefühl unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monate kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

#### **4.3.4.1.1.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

In allen RCTs wurden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen berichtet. Die Studien CATT und TREX-AMD berichten Ergebnisse nach 12 Monaten. Aus der IVAN-Studie liegen Ergebnisse für die Zeitpunkte 12 Monate und 24 Monate vor. Für den Zeitpunkt 24 Monate werden die Ergebnisse ausführlicher berichtet.

Folgende Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen sind in die Nutzenbewertung eingeflossen:

- Häufige ( $\geq 5$  %) okuläre UE
- Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Studienabbruch wegen SUE
- $\geq 1$  okuläres SUE
- okuläre SUE
- $\geq 1$  schwerwiegendes systemisches Ereignis
- Mortalität

#### **Häufige ( $\geq 5$ %) okuläre UE**

##### ***Katarakt***

Für das häufige okuläre UE Katarakt werden Ergebnisse in den Studien CATT und TREX-AMD nach 12 Monate berichtet. Die CATT-Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt, wenn die beiden Wirkstoffgruppen Ranibizumab und Bevacizumab in die Metaanalyse zur Katarakt eingeschlossen wurden. Bei Einbezug des gesamten Studienpools lag ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt vor. Es ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen für das Auftreten einer Katarakt.

### ***Sehschärfeverminderung***

Für das häufige okuläre UE Sehschärfeverminderung liegen nur Ergebnisse in der IVAN-Studie zum Zeitpunkt 24 Monate vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Somit liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

### ***Subkonjunktivale Blutung***

Subkonjunktivale Blutungen wurden nur in der TREX-AMD-Studie berichtet. Innerhalb von 12 Monaten waren die Patienten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig (5 %) betroffen. Es ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

### **Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

Die SUE Gesamtrate wurde in allen 3 Studien berichtet. Für den Zeitpunkt 12 Monate liegen Ergebnisse aus der CATT und TREX-AMD Studie vor. Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen Ranibizumab und Bevacizumab aus der CATT-Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt. Bei Einbezug des gesamten Studienpools war der Unterschied ebenfalls nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse aus der IVAN-Studie zum Zeitpunkt 24 Monate zeigten ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Somit liegt zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monate kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen für die Gesamtrate der SUE vor.

### **Studienabbruch wegen SUE**

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen SUE lagen Ergebnisse aus der IVAN-Studie zum Zeitpunkt 24 Monate vor. Die Auswertung ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Somit liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

### **≥ 1 okuläres SUE**

Für den Endpunkt ≥ 1 okuläres SUE lagen Ergebnisse aus der IVAN-Studie zum Zeitpunkt 24 Monate vor. Die Auswertung ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Somit liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

### **Okuläre SUE**

Für die einzelnen okulären SUE Endophthalmitis, Uveitis, Riss des retinalen Pigmentepithels und Netzhautblutung wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden

Behandlungsgruppen in den Einzelauswertungen oder in den Metaanalysen festgestellt. In den Studien wurden weitere okuläre SUE berichtet (Pseudoendophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Amaurosis fugax, Blindheit, Diplopie, Keratitis, retinaler Venenverschluss). Diese traten aber über alle Studien und Zeitpunkte hinweg bei weniger als 5 Patienten auf. Insgesamt liegt für die berichteten okulären SUE kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten einer der beiden Behandlungsschemata vor.

### **≥ 1 schwerwiegendes systemisches Ereignis**

In den beiden Studien CATT und IVAN liegen Daten zum Endpunkt  $\geq 1$  schwerwiegendes systemisches Ereignis vor. Die beiden Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigen ein homogenes Ergebnis für den Zeitpunkt 12 Monate. Der gemeinsame Effektschätzer ist nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse aus der IVAN Studie zum Zeitpunkt 24 Monate zeigen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Insgesamt liegt für das Auftreten von  $\geq 1$  schwerwiegendes systematisches Ereignis unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monate kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

### **Mortalität**

In den beiden Studien CATT und IVAN werden Daten zur Mortalität nach 12 Monaten berichtet. Beide Studien weisen eine hohe qualitative Ergebnissicherheit auf. Die metaanalytische Zusammenfassung zeigt ein homogenes Ergebnis. Der gemeinsame Effektschätzer ist nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse aus der IVAN-Studie zum Zeitpunkt 24 Monate zeigten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Somit liegt für den Endpunkt Mortalität zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

### **Zusammenfassende Betrachtung**

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergibt sich unter Berücksichtigung der Effektaussagen für alle Teilendpunkte und Zeitpunkte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zu einer Behandlung in festen Intervallen.

#### **4.3.4.1.1.5 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Ergebnisse in der IVAN-Studie berichtet. Patientenberichtete Endpunkte (Patient reported Outcomes [PRO]) wurden über die 3 Fragebögen European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D), Macular Disease Dependent Quality of Life (MacDQoL) und Macular disease treatment satisfaction (MacTSQ) erfasst. Nur die Ergebnisse des MacDQoL wurden bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigt. Hierfür liegen Daten für die Zeitpunkte 12 und 24 Monaten vor. Allerdings war der Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Auswertung

zum Zeitpunkt 12 Monate so groß (> 30 %), dass die Daten nicht verwertbar waren. Zum Zeitpunkt 24 Monate zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es liegt für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

#### **4.3.4.1.1.6 Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand**

Unter dem interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand wurden die Angaben zur Anzahl der intravitrealen Injektionen betrachtet. Wie bereits in Kapitel 3 dargelegt, kann sich ein Nutzen nicht allein auf Basis dieses Endpunkts ergeben. Es werden daher nur die zugehörigen Effekte dargestellt.

Aus allen RCTs (CATT, IVAN, TREX-AMD) lagen Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen vor. In der CATT-Studie lagen zu diesem Endpunkt Ergebnisse für 2 Patientenkollektive vor. Die Patienten, die während der ersten 12 Monate eine monatliche IVOM erhalten haben und erneut randomisiert wurden, auf eine OCT-gesteuerte IVOM oder eine monatliche IVOM für weitere 12 Monate, werden separat betrachtet. Dieses Patientenkollektiv hat im ersten Studienjahr eine Vorbehandlung mit monatlicher IVOM erhalten im Gegensatz zu den nicht vorbehandelten Patienten, die bei Baseline mit dem Behandlungsschema begonnen haben.

#### **Unvorbehandelte nAMD**

Für den Zeitpunkt 12 Monate berichteten alle 3 Studien Ergebnisse. Für die TREX-AMD-Studie konnte aufgrund fehlender Angaben kein Streuungsparameter extrahiert oder geschätzt werden. Daher konnten in der Metaanalyse nur die Daten der Studien CATT und IVAN gepoolt werden. Aufgrund zu bedeutsamer Heterogenität ( $p = 0,010$ ) wurde kein gemeinsamer Effektschätzer dargestellt. Die Studien weisen statistisch signifikante Effekte auf. Diese sind deutlich gleichgerichtet. Das Ergebnis der TREX-AMD-Studie weist in die gleiche Richtung. Somit ergibt sich für die Anzahl der intravitrealen Injektionen nach 12 Monaten ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

Die beiden Studien CATT und IVAN berichten auch für 24 Monate Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen. Nur die IVAN-Studie wies eine hohe qualitative Ergebnissicherheit auf und zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Behandlung in festen Intervallen nach 2 Jahren. Bei Einbezug des gesamten Studienpools blieb der statistisch signifikante Effekt bestehen (MD  $-9,75$ ; 95 %-KI  $[-10,28; -9,22]$ ;  $p < 0,001$ ). Daher ergibt sich für die Anzahl der intravitrealen Injektionen nach 24 Monaten ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

### Vorbehandelte nAMD

Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen aus der CATT-Studie für die Patienten, bei denen sich erst im zweiten Jahr die Behandlungsschemata unterscheiden, zeigte einen statistisch signifikanten Gesamteffekt (MD  $-5,50$ ; 95 %-KI  $[-6,11; -4,89]$ ;  $p < 0,001$ ). Infolge der hohen qualitativen Ergebnissicherheit ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand ein Hinweis für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

#### 4.3.4.1.2 Studien zum Vergleich Sehschärfe + OCT-Steuerung versus Sehschärfe-Steuerung

Für den Vergleich Sehschärfe + OCT-Steuerung versus Sehschärfe-Steuerung lagen nur Daten aus der OCTAVE-Studie vor. Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in der OCTAVE-Studie

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
Sehvermögen	BCVA: Verbesserung $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben: <i>OR 1,57; 95 %-KI [0,99; 2,48]; <math>p = 0,055</math></i>
Schmerzen	Augenschmerzen als okuläres UE: <i>OR 0,89; 95 %-KI [0,36; 2,22]; <math>p = 0,871</math></i>
Fremdkörpergefühl	keine Daten berichtet
Unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen UE: <i>OR 4,57; 95 %-KI [0,98; 21,31]; <math>p = 0,038</math></i>
	Therapieabbruch wegen okulärer UE: <i>Peto-OR 0,99; 95 %-KI [0,06; 15,93]; <math>p &gt; 0,999</math></i>
	Gesamtrate SUE: <i>OR 1,57; 95 %-KI [0,96; 2,56]; <math>p = 0,072</math></i>
	Gesamtrate okulärer SUE: <i>Peto-OR 1,95; 95 %-KI [0,39; 9,70]; <math>p = 0,533</math></i>
	Gesamtrate nicht okulärer SUE: <i>OR 1,67; 95 %-KI [1,00; 2,77]; <math>p = 0,049</math></i>
Mortalität: <i>OR 6,05; 95 %-KI [0,72; 50,57]; <math>p = 0,069</math></i>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	NEI VFQ-25: <i>MD 3,7; 95 %-KI [1,00; 6,40]; <math>p = 0,007</math></i> Hedges' g: <i>0,31; 95 %-KI [0,08; 0,53]</i>
Alle <i>kursiv</i> dargestellten Werte basieren auf eigenen Berechnungen. BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand werden lediglich ergänzend in Abschnitt 4.3.4.1.2.6 dargestellt.

#### **4.3.4.1.2.1 Ergebnisse zum Sehvermögen**

Unter dem Endpunkt Sehvermögen werden die Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) betrachtet. Aus den vorgelegten Ergebnissen in der Studie wird für die Nutzenbewertung die Responderanalyse mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben herangezogen. In der Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Verbesserung der BCVA  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben.

Somit liegt für den Endpunkt Sehvermögen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Behandlung im Vergleich zu einer sehschärfegesteuerten Behandlung vor.

#### **4.3.4.1.2.2 Ergebnisse zu Schmerzen**

In der OCTAVE-Studie wurden Augenschmerzen als okuläres unerwünschtes Ereignis (UE) berichtet und nicht systematisch erhoben. Die Auswertung der UE erfolgte in der Studie auf Basis des Preferred Terms (PT) gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.1. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von Augenschmerzen zwischen den beiden Steuerungen der IVOM, zugleich wurde eine unzureichende Datenlage festgestellt.

Somit liegt für den Endpunkt Schmerzen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Behandlung im Vergleich zu einer sehschärfegesteuerten Behandlung vor.

#### **4.3.4.1.2.3 Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl**

Zum Endpunkt Fremdkörpergefühl lagen keine Daten vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Behandlung getroffen werden.

#### **4.3.4.1.2.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Unter dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden die Ergebnisse zu folgenden unerwünschten Ereignissen dargestellt:

- Häufige okuläre UE (in der OCTAVE-Studie definiert als  $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm)
- Therapieabbruch wegen UE
- Therapieabbruch wegen okulärer UE
- Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Gesamtrate okulärer SUE
- okuläre SUE
- Gesamtrate nicht okulärer SUE
- Mortalität

### **Häufige okuläre UE ( $\geq 2$ % in mindestens einem Studienarm)**

Für das häufige okuläre UE Sehschärfeverminderung besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zugunsten der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Behandlungsgruppe, wobei die Operationalisierung unklar blieb. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Bindehautblutung, ein trockenes Auge oder Mouches volantes aufgetreten sind, unterscheidet sich nicht statistisch signifikant zwischen den Therapiesteuerungen. Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der Sehschärfe + OCT-Steuerung gegenüber einer Sehschärfe-Steuerung vor.

### **Therapieabbruch wegen UE**

Die OCTAVE-Studie zeigte hinsichtlich des Therapieabbruchs aufgrund eines UE einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Therapiesteuerung mit OCT und Therapiesteuerung ohne Anwendung der OCT. Begründet durch die hohe qualitative Ergebnissicherheit liegt somit ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der Sehschärfe + OCT-Steuerung vor.

### **Therapieabbruch wegen okulärer UE**

Für den Endpunkt Abbruch wegen okulärer UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapiesteuerung mit Anwendung der OCT und einer Therapiesteuerung ohne Anwendung der OCT. Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der Sehschärfe + OCT-Steuerung gegenüber einer Sehschärfe-Steuerung vor, zugleich wurde eine unzureichende Datenlage festgestellt.

### **Gesamtrate SUE**

Die Auswertung der Gesamtrate der SUE zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Therapiesteuerung mit OCT und einer Therapiesteuerung ohne Anwendung der OCT. Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der Sehschärfe + OCT-Steuerung gegenüber einer Sehschärfe-Steuerung für diesen Endpunkt vor.

### **Gesamtrate okulärer SUE**

Für die okulären SUE wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt. Entsprechend liegt hinsichtlich der okulären SUE kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der Sehschärfe + OCT-Steuerung gegenüber einer Sehschärfe-Steuerung vor, zugleich wurde eine unzureichende Datenlage festgestellt.

### **Okuläre SUE**

Für die einzelnen okulären SUE (Sehschärfeverminderung, choroidale Blutung, Enzephalitis nach Varizellen, Embolie der Retinalarterie, Sehschärfetest anormal) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt. Somit liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer der beiden Therapiesteuerungen vor. Gleichzeitig liegt eine unzureichende Datenlage vor.

### **Gesamtrate nicht okulärer SUE**

Für diesen Endpunkt zeigte die OCTAVE-Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Therapiesteuerung mittels Sehschärfe. Somit ergibt sich hinsichtlich der nicht okulären SUE ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Behandlung.

### **Mortalität**

Für den Endpunkt Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiesteuerungen. Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer der beiden Therapiesteuerungen vor.

### **Zusammenfassende Betrachtung**

Es besteht ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der Therapiesteuerung über Sehschärfe + OCT in Bezug auf den Therapieabbruch wegen UE und für die Gesamtrate nicht okulärer SUE. Der Therapieabbruch aufgrund eines UE wird regelhaft als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Die nicht okulären SUE stellen einen Teilendpunkt aller SUE dar. Da aus der Gesamtrate der SUE kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet wird und die Multiplizität der Endpunktoperationalisierungen zu bedenken ist, ist das Ergebnis der nicht okulären SUE nicht maßgeblich für die Gesamtaussage. Für den Therapieabbruch wegen okulärer UE, die Gesamtrate der okulären SUE und die Mortalität liegen keine Anhaltspunkte für einen Effekt vor.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergibt sich unter Berücksichtigung der Effektaussagen für alle Teilendpunkte ein Anhaltspunkt für einen Schaden der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Behandlung im Vergleich zur sehschärfegesteuerten Behandlung.

#### **4.3.4.1.2.5 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

In der OCTAVE-Studie wurden patientenberichtete Endpunkte (Patient reported Outcomes [PRO]) über den National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) und den Macular disease treatment satisfaction questionnaire (MacTSQ) erfasst. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nur die Ergebnisse für den NEI VFQ-25 berücksichtigt. Hierfür liegen Daten für die durchschnittliche Änderung zwischen Studienbeginn und 12 Monaten vor. Die Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschränken sich auf den Gesamtscore. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zugunsten der

Therapiesteuerung mit Anwendung der OCT. Nach Durchführung einer Relevanzbewertung über die standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges'  $g$ : 0,31; 95 %-KI [0,08; 0,53]) wird dieser Effekt als nicht relevant betrachtet, da die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt.

Somit liegt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Behandlung gegenüber einer sehschärfegesteuerten Behandlung vor.

#### **4.3.4.1.2.6 Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand**

Unter dem interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand wurden die Angaben zur Anzahl der intravitrealen Injektionen betrachtet. Wie bereits in Kapitel 3 dargelegt, kann sich ein Nutzen nicht allein auf Basis dieses Endpunkts ergeben. Daher werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten ergänzend dargestellt. Im Durchschnitt erhielten Patienten 7,6 beziehungsweise 7,3 Injektionen (Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM versus sehschärfegesteuerte IVOM). Die Auswertung ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiesteuerungen (MD 0,30; 95 %-KI [-0,13; 0,73];  $p = 0,170$ ).

Für die Anzahl der intravitrealen Injektionen liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Behandlung im Vergleich zu einer sehschärfegesteuerten Behandlung vor.

#### **4.3.4.2 DMÖ**

Für die Indikation DMÖ lagen Daten aus 2 Studien vor (OZDRY und TREX-DME). In den beiden Studien kommen Arzneimittel unterschiedlicher Wirkstoffklassen zum Einsatz, daher werden die Ergebnisse getrennt voneinander berichtet.

#### 4.3.4.2.1 VEGF-Inhibitoren

Alle im Folgenden berichteten Ergebnisse basieren auf der TREX-DME-Studie. Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in der TREX-DME-Studie

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
Sehvermögen	BCVA: Verbesserung $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben: <i>OR 0,96; 95 %-KI [0,38; 2,42]; p = 0,993</i>
Schmerzen	keine Daten berichtet
Fremdkörpergefühl	keine Daten berichtet
Unerwünschte Ereignisse	Häufige <sup>a</sup> okuläre <sup>b</sup> UE: <u>fortschreitende Katarakt</u> : <i>OR 1,53; 95 %-KI [0,15; 15,33]; p = 0,790</i> <u>Glaskörperblutung</u> : <i>OR 4,86; 95 %-KI [0,25; 93,27]; p = 0,159</i>
	Gesamtrate SUE: <i>OR 1,10; 95 %-KI [0,39; 3,06]; p = 0,917</i>
	Mortalität: <i>OR 2,61; 95 %-KI [0,12; 56,03]; p = 0,404</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten berichtet
<p>Alle <i>kursiv</i> dargestellten Werte basieren auf eigenen Berechnungen.  a: <math>\geq 5</math> % in einem Studienarm in mindestens einer Studie.  b: Okuläre Ereignisse beziehen sich nur auf das Studienauge.  BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio</p>	

Die Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand werden lediglich ergänzend in Abschnitt 4.3.4.2.1.6 dargestellt.

##### 4.3.4.2.1.1 Ergebnisse zum Sehvermögen

Für diesen Endpunkt lagen Daten für die Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe nach 12 Monaten vor. Für die Nutzenbewertung wurde die Responderanalyse mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben herangezogen. Der Vergleich zwischen einem OCT-gesteuerten Treat-and-Extend-Schema zu einer monatlichen Behandlung zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es wurde zudem eine unzureichende Datenlage festgestellt.

Für den Endpunkt Sehvermögen liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer OCT-gesteuerten Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung in monatlichen Abständen vor. Gleichzeitig ist die Datenlage unzureichend. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.

#### **4.3.4.2.1.2 Ergebnisse zu Schmerzen**

Zum Endpunkt Schmerzen lagen in der TREX-DME-Studie keine Daten vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten Behandlung getroffen werden.

#### **4.3.4.2.1.3 Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl**

Zum Endpunkt Fremdkörpergefühl lagen in der TREX-DME-Studie keine Daten vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten Behandlung getroffen werden.

#### **4.3.4.2.1.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Unter dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden die Ergebnisse zu folgenden unerwünschten Ereignissen dargestellt:

- Häufige okuläre UE (definiert als  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm)
- Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Gesamtrate okulärer SUE
- Endophthalmitis
- Mortalität

#### **Häufige okuläre UE (definiert als $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm)**

Für die 2 häufigen okulären UE „fortschreitende Katarakt“ und „Glaskörperblutung“ besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Somit liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung gegenüber einer Behandlung in monatlichen Abständen vor.

#### **Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

Für die Gesamtrate der SUE wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt. Entsprechend liegt hinsichtlich der okulären SUE kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung gegenüber einer monatlichen Behandlung vor.

#### **Gesamtrate okulärer SUE**

In der Studie sind keine okulären schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgetreten.

#### **Endophthalmitis**

In beiden Behandlungsgruppen ist während der Studie keine Endophthalmitis aufgetreten.

## **Mortalität**

Unter den Patienten, die nach einem Treat-and-Extend-Schema behandelt wurden, sind 2 von 60 Patienten verstorben, während kein Patient in der monatlich behandelten Gruppe verstorben ist. Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung gegenüber einer Behandlung in monatlichen Abständen vor.

## **Zusammenfassende Betrachtung**

In der Gesamtschau ergibt sich für die unerwünschten Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten Behandlung gegenüber einer Behandlung in monatlichen Abständen. Für alle hier berichteten Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen wurde eine unzureichende Datenlage festgestellt.

### **4.3.4.2.1.5 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Zum Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen in der TREX-DME-Studie keine Daten vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten Behandlung getroffen werden.

### **4.3.4.2.1.6 Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand**

Unter dem interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand wurden die Angaben zur Anzahl der intravitrealen Injektionen betrachtet. Wie bereits in Kapitel 3 dargelegt, kann sich ein Nutzen nicht allein auf Basis dieses Endpunkts ergeben.

Die Anzahl der intravitrealen Injektionen unterscheidet sich statistisch signifikant zugunsten der OCT-Steuerung ( $p < 0,001$ ). Innerhalb eines Jahres erhielten die Patienten, die nach einem Treat-and-Extend-Schema behandelt wurden, im Durchschnitt 10,7 Injektionen im Vergleich zu 13,1 Injektionen für Patienten, die monatlich behandelt wurden. Hierbei wurden in beiden Gruppen die ersten 4 Injektionen innerhalb der ersten 12 Wochen verabreicht.

Die als potenziell hoch verzerrt eingestufte TREX-DME-Studie zeigt einen Anhaltspunkt für einen Effekt für das OCT-basierte Treat-and-Extend-Schema im Vergleich zum festen Behandlungsschema mit monatlichen Abständen.

### **4.3.4.2.2 Kortikosteroide**

Alle im Folgenden berichteten Ergebnisse basieren auf der OZDRY-Studie. In der Nutzenbewertung wird die OCT-Steuerung als Intervention betrachtet und der Behandlung in festen Abständen gegenübergestellt. Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 5: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in der OZDRY-Studie

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
Sehvermögen	BCVA: Verbesserung $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben: OR 1,22; 95 %-KI [0,43; 3,33] <sup>a</sup>
Schmerzen	keine Daten berichtet
Fremdkörpergefühl	keine Daten berichtet
unerwünschte Ereignisse	Augeninnendruck senkende Medikamente: Die Angaben dazu wurden gruppenübergreifend berichtet und waren somit nicht verwertbar.
	chirurgische Intervention aufgrund einer Augeninnendruckerhöhung: kein Patient benötigte eine chirurgische Intervention
	Entstehung oder Verschlechterung einer bestehenden Katarakt nach 12 Monaten: OR 0,86; 95 %-KI [0,28; 2,64]; $p = 0,841$
	Kataraktoperation: OR 3,77; 95 %-KI [0,40; 35,51]; $p = 0,250$
	Netzhautablösung: OR 3,06; 95 %-KI [0,12; 76,95]; $p = 0,528$
	Endophthalmitis: OR 0,33; 95 %-KI [0,01; 8,21]; $p = 0,528$
Mortalität: OR 1,00; 95 %-KI [0,06; 16,44]; $p > 0,999$	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	NEI VFQ-25: MD -3,1; 95 %-KI [-8,3; 2,1] <sup>a</sup>
Alle <i>kursiv</i> dargestellten Werte basieren auf eigenen Berechnungen.	
a: Es lagen nur nach Baseline BCVA und Studienzentrums adjustierte Ergebnisse in der Studie vor; eigene Berechnung aus Angaben zur umgekehrten Effektrichtung.	
BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; NEIVFQ-25: National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire; OR: Odds Ratio	

Die Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand werden lediglich ergänzend in Abschnitt 4.3.4.2.2.6 dargestellt.

#### 4.3.4.2.2.1 Ergebnisse zum Sehvermögen

Für diesen Endpunkt lagen Daten für die Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe nach 12 Monaten vor. Für die Nutzenbewertung wurde die Responderanalyse mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben herangezogen. Der adjustierte Vergleich nach Baseline BCVA und Studienzentrums zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der OCT-gesteuerten Behandlung und dem festen Behandlungsschema. Es wurde zudem eine unzureichende Datenlage festgestellt.

Für den Endpunkt Sehvermögen liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer OCT-gesteuerten Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen vor.

#### 4.3.4.2.2.2 Ergebnisse zu Schmerzen

Zum Endpunkt Schmerzen lagen in der OZDRY-Studie keine Daten vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten Behandlung getroffen werden.

#### **4.3.4.2.2.3 Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl**

Zum Endpunkt Fremdkörpergefühl lagen in der OZDRY-Studie keine Daten vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten Behandlung getroffen werden.

#### **4.3.4.2.2.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

In der OZDRY-Studie fanden sich Daten zu unerwünschten Ereignissen. Die Studie selbst nimmt keine Einteilung vor zwischen UE und SUE. Die Netzhautablösung und die Endophthalmitis wurden für den Bericht als SUE eingestuft. In der Nutzenbewertung wurden insgesamt die folgenden Ereignisse betrachtet:

- therapiebedürftige Augeninnendruckerhöhung,
- Entstehung oder Verschlechterung einer Katarakt,
- Kataraktoperation,
- Netzhautablösung,
- Endophthalmitis,
- Mortalität.

#### **Therapiebedürftige Augeninnendruckerhöhung**

Es lagen keine vergleichenden Daten dazu vor, ob ein Patient Augeninnendruck senkende Medikamente benötigte. Die Angaben dazu wurden gruppenübergreifend berichtet und waren somit nicht verwertbar. Kein Patient benötigte eine chirurgische Intervention aufgrund eines erhöhten Augeninnendrucks.

#### **Entstehung oder Verschlechterung einer Katarakt, Kataraktoperation**

Es wurden vergleichende Daten berichtet für die Entstehung oder Verschlechterung einer Katarakt nach 12 Monaten und für die Durchführung einer Kataraktoperation bei Patienten mit körpereigener Linse. Für beide Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsstrategien. Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung gegenüber einer Behandlung in festen Abständen vor.

#### **Netzhautablösung**

In der Gruppe, die eine OCT-gesteuerte Behandlung erhielt, wurde für 1 von 50 Patienten eine Netzhautablösung berichtet. In der Gruppe mit festem Behandlungsschema wurde für keinen Patienten eine Netzhautablösung berichtet. Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung gegenüber einer Behandlung in festen Abständen vor.

### **Endophthalmitis**

Unter den Patienten, die nach einem festen Schema behandelt wurden, trat bei 1 von 50 Patienten eine Endophthalmitis auf, während kein Patient in der OCT-gesteuerten Behandlungsgruppe von einer Endophthalmitis betroffen war. Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung gegenüber einer Behandlung in festen Abständen vor.

### **Mortalität**

In beiden Behandlungsgruppen ist während der Studie ein Patient verstorben. Die Todesursachen wurden nicht angegeben. Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen vor.

### **Zusammenfassende Betrachtung**

In der Gesamtschau ergibt sich für die unerwünschten Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten Behandlung gegenüber einer Behandlung in festen Abständen. Für alle hier berichteten Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen wurde eine unzureichende Datenlage festgestellt.

#### **4.3.4.2.2.5 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

In der OZDRY-Studie wurden PRO über die 3 Fragebögen National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Retinopathy Dependent Quality of Life Questionnaire (RetDQoL) und Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire (RetTSQ) erfasst. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die Ergebnisse für den NEI VFQ-25 berücksichtigt. Im adjustierten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der OCT-gesteuerten Behandlung und dem festen Behandlungsschema.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer OCT-gesteuerten Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen vor.

#### **4.3.4.2.2.6 Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand**

Unter dem interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand wurden die Angaben zur Anzahl der intravitrealen Injektionen betrachtet. Wie bereits in Kapitel 3 dargelegt, kann sich ein Nutzen nicht allein auf Basis dieses Endpunkts ergeben.

Im Durchschnitt benötigten Patienten, deren Behandlung OCT-gesteuert war, 2,60 Injektionen (SD 0,70) binnen 12 Monaten, während Patienten im festen Behandlungsschema durchschnittlich 2,86 Injektionen (SD 0,45) innerhalb von 12 Monaten erhielten. Die OZDRY-Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied für die Anzahl der benötigten intravitrealen Injektionen (MD -0,26; 95 %-KI

[-0,49; -0,03]). Somit liegt hinsichtlich der intravitrealen Injektionen ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Therapiesteuerung durch OCT vor.

Insgesamt ist für den Endpunkt Anzahl der intravitrealen Injektionen ein Anhaltspunkt für einen Effekt der OCT-gesteuerten Behandlung im Vergleich zur Behandlung in festen Abständen ableitbar.

#### **4.4 Ergebnisse zum Untersuchungsziel 3**

Von den 8 eingeschlossenen Studien berichten 3 Ergebnisse für das Untersuchungsziel 3 (CATT [26-52], El-Mollayess [63], SAVE [64,65]). Da für die OCT-gesteuerte Behandlung kein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet werden konnte, sondern ein Hinweis für einen geringeren Nutzen sowie ein Anhaltspunkt für einen Schaden der OCT in der Therapiesteuerung vorliegen, wurde folglich von der Bearbeitung des dritten Untersuchungsziels abgesehen. Die hierfür identifizierten Studien werden nicht dargestellt.

#### **4.5 Studien unklarer Relevanz**

Durch die Suche in öffentlichen Studienregistern wurden 16 Studien mit unklarer Relevanz identifiziert. Da die Registereinträge oft nicht genau beschreiben, anhand welcher Kriterien die IVOM gesteuert wird, ist unsicher, ob die Wiederbehandlung in den Vergleichsgruppen sich tatsächlich allein in der Anwendung der OCT unterscheidet oder ob es auch Unterschiede in der weiteren Diagnostik gibt. Die Autorenanfragen zur Klärung der Therapiesteuerung und zur Verfügbarkeit der Ergebnisse blieben meist unbeantwortet.

Nachfolgend wird nur auf die Studien unklarer Relevanz eingegangen, die dem Untersuchungsziel 2 (Therapiesteuerung) zugeordnet werden konnten. Für das Untersuchungsziel 1 (Erstdiagnose) und das Untersuchungsziel 3 (Variantenvergleich) sind keine Studien zu erwarten, die für das Fazit relevant sind.

##### **nAMD (Therapiesteuerung)**

Durch die Suche in öffentlichen Studienregistern wurden 4 Studien mit unklarer Relevanz identifiziert (1 abgeschlossene, 1 abgebrochene, 2 laufende). Für keine dieser Studien liegt ein Ergebnisbericht in Studienregistern vor. Die geplante Stichprobengröße beträgt in allen 4 Studien jeweils weniger als 100 Patienten. Aufgrund der hohen Patientenzahlen in den Studien CATT (n = 1208), IVAN (n = 628) und OCTAVE (n = 671) sowie der beschriebenen Unsicherheit bezüglich der Wiederbehandlungskriterien, wird davon ausgegangen, dass die zu erwartenden Studienergebnisse das Berichtsfazit voraussichtlich nicht ändern werden.

##### **DMÖ (Therapiesteuerung)**

Durch die Suche in öffentlichen Studienregistern wurden 4 Studien mit unklarer Relevanz identifiziert. Davon sind 2 Studien bereits abgeschlossen, für die jedoch keine Ergebnisberichte in Studienregistern vorliegen. Für alle Studien ist die geplante

Stichprobengröße eher gering (20 bis 50 Patienten). Die Anzahl der zu erwartenden Studienergebnisse, die für das Berichtsfazit relevant sind, wird als niedrig eingeschätzt.

#### 4.6 Landkarte der Beleglage

Tabelle 6: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Indikation Vergleich	Sehvermögen	Schmerzen	Fremdkörper- gefühl	Unerwünschte Ereignisse	Gesund- heitsbezogene Lebens- qualität
<b>nAMD unvorbehandelt</b>					
OCT versus monatliche Behandlung	⇓	⇔	⇔	⇔	⇔
Sehschärfe + OCT versus Sehschärfe	⇔	(⇔)	-	⇓	⇔
<b>nAMD vorbehandelt</b>					
OCT versus monatliche Behandlung	⇔	-	-	-	-
<b>DMÖ</b>					
VEGF-Inhibitoren <sup>a</sup>	(⇔)	-	-	(⇔)	-
Kortikosteroide <sup>b</sup>	(⇔)	-	-	(⇔)	⇔
a: Art und Häufigkeit der Vorbehandlung unklar b: steroidnaive Patienten ⇓ Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Prüfintervention ⇓: Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden der Prüfintervention (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis -: Keine Daten berichtet nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; DMÖ: diabetisches Makulaödem; OCT: optische Kohärenztomografie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor					

Unter dem interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand wurden die Angaben zur Anzahl der intravitrealen Injektionen betrachtet. Wie bereits in Kapitel 3 dargelegt, kann sich ein Nutzen nicht allein auf Basis dieses Endpunkts ergeben. Tabelle 7 zeigt die Effektaussagen für den Endpunkt Anzahl der Injektionen:

Tabelle 7: Übersicht über die Effektaussagen zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Indikation Vergleich	Anzahl der intravitrealen Injektionen
<b>nAMD unvorbehandelt</b>	
OCT versus monatliche Behandlung	↑↑
Sehschärfe + OCT versus Sehschärfe	↔
<b>nAMD vorbehandelt</b>	
OCT versus monatliche Behandlung	↑
<b>DMÖ</b>	
VEGF-Inhibitoren	↗
Kortikosteroide	↗
↑↑: Beleg für einen Effekt zugunsten der Intervention ↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Intervention ↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Intervention ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg zugunsten oder zuungunsten der Intervention nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; DMÖ: diabetisches Makulaödem; OCT: optische Kohärenztomografie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die vorliegende Nutzenbewertung zeigt, dass unter der OCT-gesteuerten Behandlung im Vergleich zur monatlichen Behandlung weniger Patienten mit nAMD eine klinisch relevante Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe erreichen. Die zu diesem Vergleich eingeschlossene CATT-Studie ist mit über 1200 Patienten die größte Studie, die in die Nutzenbewertung einfließt, und zugleich eine der zentralen RCTs zur Behandlung der nAMD. Nach der metaanalytischen Zusammenfassung über die beiden Wirkstoffe hinweg ist der Unterschied in der CATT-Studie nach 12 Monaten zwischen den beiden Behandlungsstrategien hinsichtlich der Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  Buchstaben statistisch signifikant zugunsten der monatlichen Behandlung. Demgegenüber stehen die Ergebnisse der IVAN- und TREX-AMD-Studie. Die IVAN-Studie zeigt für den Zeitpunkt 12 Monate im Vergleich zur CATT-Studie in die andere Richtung. Die Anzahl der Injektionen unterschied sich kaum in den OCT-gesteuerten Behandlungsarmen in den beiden Studien CATT und IVAN. In den ersten 12 Monaten erhielten die Patienten in den Pro-re-nata-Behandlungsgruppen durchschnittlich zwischen 7 und 8 Injektionen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studien besteht darin, dass in der CATT-Studie nur eine Injektion zu Beginn der Studie vorgeschrieben war; anschließend konnte sofort mit dem Pro-re-nata-Schema begonnen werden und bei jedem Anzeichen einer Krankheitsaktivität eine weitere Injektion gegeben werden. Im Gegensatz dazu erhielten Patienten in der IVAN-Studie zu Beginn 3 Injektionen in monatlichen Abständen. Falls nach 3 Monaten eine Krankheitsaktivität nachgewiesen wurde, erfolgte ein weiterer Zyklus von 3 monatlichen Injektionen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die unterschiedlichen Effekte in der CATT- und IVAN-Studie nach 12 Monaten allein durch die Unterschiede im Behandlungsschema zu Studienbeginn erklären lassen. Die 1-Jahres-Daten der TREX-AMD-Studie stehen im Einklang mit den Ergebnissen der IVAN-Studie nach 12 Monaten, allerdings kam in dieser Studie ein Treat-and Extend-Schema zur Anwendung, während in der CATT und IVAN ein Pro-re-nata-Schema mittels OCT gesteuert wurde. Nach 24 Monaten ändert sich in der IVAN-Studie die Richtung des Effekts. Es besteht dann ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der monatlichen Behandlung. Es ist daher gut möglich, dass das Ausmaß der möglichen IVOM-Reduktion mit den negativen Effekten bei der Sehschärfe zusammenhängt.

Eine mögliche Erklärung für den nachteiligen Effekt unter der OCT-gesteuerten Behandlung könnten Schwierigkeiten mit der OCT-Befundung selbst sein. Die Autoren der CATT-Studie überprüften die Übereinstimmung der Behandlungsentscheidungen innerhalb des Pro-re-nata-Schemas zwischen den behandelnden Ophthalmologen und dem Reading Center. Nach 12 und 24 Monaten waren etwa 70 % [42,43] aller Entscheidungen konform mit dem Studienprotokoll. In über 90 % der diskrepanten Fälle wurde im Reading Center Flüssigkeit im OCT-Befund festgestellt bei Patienten, die keine Injektion erhalten hatten. Diese Thematik wurde in einer separaten Publikation von Toth et al. [66] detaillierter untersucht. Nach 12 Monaten wurden die OCT-Befunde von 594 Patienten im Pro-re-nata-Schema (298 Ranibizumab und 296 Bevacizumab) und die Behandlungsentscheidungen untersucht. Von 594 haben 470 Patienten (79,1 %) während ihrer Behandlung im ersten Jahr der CATT-Studie

1-mal oder öfter keine Injektion erhalten, obwohl die Indikation dazu bestand, also Flüssigkeit im OCT-Befund zu sehen war. Eine Auswertung mit einer Zufallsstichprobe mit 138 Fällen ergab, dass 4 Wochen nach der ersten fehlenden Injektion sich die Sehschärfe im Durchschnitt um  $-1,0$  (SE 0,7) Buchstaben verschlechtert hat. Der Vergleich der durchschnittlichen Sehschärfe unter Patienten, die 1 bis 2, 3 bis 4 oder 5 und mehr Injektionen nicht erhalten haben, ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Auslassung der ersten Injektion bei den diskrepanten Fällen der CATT-Studie hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Sehschärfe. Angesichts der starken Reduktion von 12 auf 7 Injektionen und des geringeren Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Sehschärfe erscheint es dennoch plausibel, dass eine Unterbehandlung stattgefunden hat.

Als weiterer Unterschied, der statistisch signifikant und klinisch relevant war, fand sich im vorliegenden Bericht aus der OCTAVE-Studie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der kombinierten (d. h. Sehschärfe + OCT) im Vergleich zur einfachen (d. h. nur Sehschärfe) Behandlungssteuerung bei Patienten mit nAMD. Hierbei kam es bei zusätzlicher OCT-Steuerung der Behandlung zu mehr Therapieabbrüchen aufgrund von UE und auch zu mehr nicht okulären SUE. Da in beiden Gruppen der OCTAVE-Studie die IVOM in sehr ähnlicher Häufigkeit erfolgte, ist es unwahrscheinlich, dass die höhere Abbruch- und SUE-Rate direkte Folge der Ranibizumab-Injektionen war. Gleichzeitig ist es unwahrscheinlich, dass es sich um eine direkte Folge der OCT-Anwendung handelt, zumal in beiden Gruppen die OCT Bestandteil der Verlaufsuntersuchung war unabhängig von der Therapiesteuerung. Da auch das Spektrum der SUE keine Häufung bestimmter Ereignisse erkennen lässt, muss angesichts der grenzwertigen Signifikanz der beiden gefundenen Effekte auch die Möglichkeit bedacht werden, dass es sich um allein zufallsbedingte Unterschiede handelt. Die OCTAVE-Studie ist in ihrer Aussagekraft begrenzt, weil in der Studie die Nachbeobachtungsdauer nur bei etwa 11 Monaten (statt geplanten 24) lag.

In der Indikation nAMD zeigte sich auf Basis der eingeschlossenen Studien, dass eine IVOM unter OCT-Steuerung momentan keinen Nutzen, sondern einen Schaden für Patienten mit nAMD darstellt. Hierbei beeinflusst sicherlich nicht die OCT selbst die Sehschärfe negativ, sondern die deutliche Reduktion der intravitrealen Injektionsbehandlung mit VEGF-Inhibitoren aufgrund scheinbar „guter“ OCT-Befunde kann hierzu führen.

Die beiden Studien zur Indikation DMÖ lassen sich nicht kombinieren oder sinnvoll vergleichen, da in der TREX-DME-Studie ein VEGF-Inhibitor als Erstlinientherapie eingesetzt wurde und in der OZDRY-Studie eine Kortikosteroid- als Zweitlinientherapie angewendet wurde. Neben den unterschiedlichen Patientenkollektiven und Arzneimitteln bestehen weitere Unterschiede in dem angewendeten Therapieschema. Während in der TREX-DME ein Treat-and-Extend-Schema angewendet wird, kommt in der OZDRY-Studie ein Pro-re-nata-Schema zum Einsatz. Das OCT-Kriterium ist in beiden Studien die Netzhautdicke. In der TREX-DME-Studie und OZDRY-Studie wurden 85 bzw. 100 Patienten randomisiert. Die Evidenzlage aus diesen beiden Studien ist zu gering, um den Nutzen der OCT in der Indikation DMÖ abschließend bewerten zu können.

## 6 Fazit

### *Untersuchungsziel 1*

Der Nutzen oder Schaden der OCT in der Erstdiagnostik von nAMD und DMÖ im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren ist unklar, da hierzu keine Studie identifiziert werden konnte.

### *Untersuchungsziel 2*

Es konnten Daten aus 4 Studien zur nAMD und 2 Studien zum DMÖ herangezogen werden.

#### *nAMD: Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung*

Für den Endpunkt Sehvermögen ergab sich für Patienten mit vorbehandelter nAMD kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden und für Patienten mit unvorbehandelter nAMD ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur monatlichen Behandlung. Bezüglich Schmerzen, Fremdkörpergefühl, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden zwischen den Therapiesteuerungen für Patienten mit unvorbehandelter nAMD. Für Patienten mit vorbehandelter nAMD lagen hierzu keine Daten vor. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes fand sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für unvorbehandelte Patienten und ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für vorbehandelte Patienten.

#### *nAMD: Vergleich Sehschärfe + OCT-Steuerung versus Sehschärfe-Steuerung*

Für die zusätzliche Anwendung der OCT neben der Sehschärfe zur Therapiesteuerung wurde für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein Anhaltspunkt für einen Schaden im Vergleich zu einer Therapiesteuerung anhand der Sehschärfe allein bei Patienten mit unvorbehandelter nAMD abgeleitet. Bezüglich Sehvermögen, Schmerzen und gesundheitsbezogener Lebensqualität ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden. Zum Endpunkt Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der kombinierten Anwendung der OCT und Sehschärfe.

#### *DMÖ: OCT-Steuerung versus Behandlung in festen Abständen mit VEGF-Inhibitoren*

Unter einem OCT-gesteuerten Treat-and-Extend-Schema fanden sich für die berichteten Endpunkte Sehvermögen und unerwünschte Ereignisse keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen. Für die Endpunkte Schmerzen, Fremdkörpergefühl und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor. Bezüglich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung.

*DMÖ: OCT-Steuerung versus Behandlung in festen Abständen mit Kortikosteroiden*

Unter einer OCT-gesteuerten Pro-re-nata-Behandlung zeigten sich für die berichteten Endpunkte Sehvermögen, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen bei Steroid-naiven Patienten. Bezüglich Schmerzen und Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes fand sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung.

*Untersuchungsziel 3*

Es konnten 3 Studien zur nAMD identifiziert werden. Da kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der OCT-Therapiesteuerung vorlag, wurde auf den Vergleich verschiedener OCT-Anwendungsstrategien untereinander verzichtet.

*Zusammenfassende Betrachtung*

In der Gesamtschau über alle Endpunkte sind Nutzen und Schaden der OCT in der Erstdiagnostik und in der Therapiesteuerung fraglich. Bei Patienten mit nAMD kann unter einer OCT-gesteuerten Behandlung der Nutzen einer IVOM vermindert sein.

## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

#### **A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 03.11.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der optischen Kohärenztomografie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 03.12.2015 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 24.03.2016 wurde am 05.04.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 03.05.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 22.06.2016) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 11.11.2016, wurde am 18.11.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 16.12.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

#### **A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

##### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

- Im Kapitel 1 „Hintergrund“ ergaben sich im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan redaktionelle Änderungen.

- In Abschnitt 4.2.2.4 wurden weitere Hersteller genannt, bei denen eine Anfrage erfolgen wird.
- Der Abschnitt 4.2.2.5 wurde ergänzt. Hier wurde eine Studiengruppe aufgeführt, bei der eine Studienanfrage durchgeführt wird.

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Etwaige methodische Spezifizierungen und Änderungen werden in Abschnitt A.2.2 beschrieben. Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Etwaige methodische Spezifizierungen und Änderungen werden detailliert in Abschnitt A2.2 beschrieben.

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich darüber hinaus folgende Änderungen:

- Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden zum Abschlussbericht weitere Autorenanfragen zu Studien gestellt, die im Vorbericht aufgrund verletzter Einschlusskriterien ausgeschlossen worden waren. Für diese Studien war unklar, ob die Prüfintervention zu mindestens 80 % erfüllt war, also die diagnostische Steuerung der IVOM-Behandlung primär OCT-gesteuert erfolgte. Auf Basis der Autorenanworten wurden 6 weitere Studien (CATT, IVAN, TREX-AMD, TREX-DME, El-Mollayess, SAVE) in den Abschlussbericht eingeschlossen. Die Abschnitte 4.3 und 4.4 sowie die Abschnitte A3.3 und A3.4 wurden vollständig überarbeitet und die sich neu ergebende Beleglage und Kommentare zu diesen Ergebnissen wurden im vorliegenden Abschlussbericht ergänzt.
- Für die im Vorbericht genannte TREND-Studie unklarer Relevanz zeigte sich nach Prüfung des vorliegenden Studienberichts und einer weiteren Autorenanfrage, dass die Studie die Einschlusskriterien nicht erfüllte. Die Studie ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wurde aus dem Abschnitt 4.5 und dem Abschnitt A3.1.4 entfernt.
- Die TREX-DME-Studie wurde im Vorbericht als laufende Studie mit unklarer Relevanz eingestuft. Über die bibliografische Recherche zum Abschlussbericht wurde die Publikation zur Studie identifiziert. Durch die zusätzlichen Informationen aus der anschließenden Autorenanfrage konnte die Studie eingeschlossen werden. Der Abschnitt 4.5 und der Abschnitt A3.1.4 zu Studien unklarer Relevanz wurden entsprechend überarbeitet und der Status sämtlicher Studien unklarer Relevanz wurde auf Aktualität geprüft und bei Bedarf angepasst. Ebenfalls überarbeitet wurde der Abschnitt 4.3.4.2 zur Indikation DMÖ für das Untersuchungsziel 2 und die sich neu ergebende Beleglage und Kommentare zu diesen Ergebnissen wurden im vorliegenden Abschlussbericht ergänzt.

- Die Angaben zur Anzahl der intravitrealen Injektionen werden im Abschlussbericht unter dem interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand ergänzend dargestellt und nicht als Morbiditätsendpunkt aufgeführt (Kapitel 3 Methoden).
- Die Angaben zum Verzerrungspotenzial wurden für den Endpunkt Schmerzen in der OCTAVE-Studie korrigiert.

### **Abschlussbericht Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0**

Infolge von missverständlichen Darstellungen und redaktionellen Fehlern wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- Im Abschnitt 4.3.1.1 wurde für die CATT-Studie die OCT-Variante ergänzt und für die IVAN-Studie die verwendete OCT-Variante von SD-OCT in TD-OCT korrigiert. In der Tabelle 16 und der Tabelle 52 wurden die Angabe zur verwendeten OCT-Variante ergänzt.
- In den Abschnitten 4.3.4.1.1.1 und A3.3.1.2.1.1 wurde klargestellt, dass für die Responderanalyse für die Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe grundsätzlich das Kriterium Verbesserung der Sehschärf  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben herangezogen werden sollte. Allerdings wurde infolge der Datenverfügbarkeit  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben herangezogen.
- In den Abschnitten 4.3.4.1.1.4 und A3.3.1.2.1.4 wurde im Text zum Ergebnis „ $\geq 1$  schwerwiegendes systemisches Ereignis“ die Bezeichnung des Endpunktes korrigiert.
- Im Abschnitt 4.3.4.1.1.6 wurde die Effektaussage zur Anzahl der intravitrealen Injektionen nach 24 Monaten bei Patienten mit unvorbehandelter nAMD aus der IVAN-Studie korrigiert.

## **A2 Details der Methoden**

### **A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan**

#### **A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

##### **A2.1.1.1 Population**

###### **Untersuchungsziel 1: Nutzenbewertung der OCT zur Diagnostik**

In die Bewertung werden Studien mit Personen aufgenommen, die ein erhöhtes Risiko für eine nAMD oder ein DMÖ aufweisen oder bei denen ein Verdacht auf diese Erkrankungen besteht.

###### **Untersuchungsziele 2 und 3: Nutzenbewertung der OCT in der Steuerung einer IVOM**

In die Bewertung werden Studien mit Patienten mit nAMD und DMÖ aufgenommen, bei denen intravitreal VEGF-Inhibitoren (oder bei DMÖ auch Steroide) appliziert werden.

##### **A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention ist die OCT, die allein oder in Kombination mit anderen diagnostischen Methoden eingesetzt werden kann.

Untersuchungsziele 1 und 2: Als Vergleichsintervention kommt jegliche andere diagnostische Strategie infrage, die keine OCT beinhaltet.

Untersuchungsziel 3: Die Vergleichsintervention ist eine alternative diagnostische Strategie mit Anwendung der OCT.

Die Prüf- und die Vergleichsintervention dürfen sich – außer hinsichtlich der OCT – nicht wesentlich unterscheiden.

##### **A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität, insbesondere
  - Sehvermögen (zum Beispiel: Sehschärfe (Fern- und Nahvisus), Kontrastsehen, Gesichtsfeld, Verzerrungen, räumliches Sehen),
  - Schmerzen,
  - Fremdkörpergefühl,
  - Anzahl der intravitrealen Injektionen,
- unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie sowie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **A2.1.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Eine Bewertung von Testgütestudien ist nicht vorgesehen, auch weil ein sicherer und unabhängiger diagnostischer Referenzstandard nicht bekannt ist.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Diese können beispielsweise einem Interaktionsdesign oder einem Strategiedesign folgen (vergleiche Abschnitt 3.5 in [67]).

#### **A2.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1a	Personen, die ein erhöhtes Risiko für eine nAMD oder ein DMÖ aufweisen oder bei denen ein Verdacht auf diese Erkrankung besteht (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E1b	Patienten mit nAMD oder DMÖ (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2	Prüfintervention: diagnostische Strategie mit OCT (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E3	Vergleichsintervention: diagnostische Strategie ohne Anwendung der OCT oder eine alternative Anwendungsstrategie mit OCT (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt A2.1.1.5)
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [68] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [69] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; DMÖ: diabetisches Makulaödem; OCT: optische Kohärenztomografie</p>	

### **A2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für das Einschlusskriterium E1a und E1b (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

### **A2.1.2 Informationsbeschaffung**

#### **A2.1.2.1 Bibliografische Recherche**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials,

- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

#### **A2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A2.1.2.3).

##### **A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten**

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

##### **A2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register,
- Novartis. Clinical Trial Results Database,
- Bayer. Bayer Clinical Trials Registry and Results Database.

##### **A2.1.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

##### **A2.1.2.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen**

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen VEGF-Inhibitoren und Kortikosteroidpräparate für die oben genannten Diagnosen ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien des Herstellers unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren, bei denen die OCT zur Diagnostik und / oder zur Therapiesteuerung eingesetzt wird. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [70].

Der Hersteller wird darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wird.

Folgende Hersteller werden angefragt:

- Novartis Pharma GmbH
- Bayer Vital GmbH
- Alimera Sciences Ophthalmologie GmbH
- Pharm-Allergan GmbH

#### **A2.1.2.2.5 Informationen von Studiengruppen und Fachgesellschaften**

Folgende Fachgesellschaften und Studiengruppen werden schriftlich angefragt:

- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net)

#### **A2.1.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

#### **A2.1.2.2.7 Informationen aus Anhörungen**

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 8) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den

beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### **Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Unterlagen von Herstellerfirmen,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### **A2.1.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu

werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

#### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

#### **A2.1.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

##### **A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [71].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [72].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### **A2.1.4.2 Metaanalysen**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Metaanalysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [73]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Metaanalysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [74].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [75]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu

zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.4.5).

### A2.1.4.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu differenzieren. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

### A2.1.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes.

Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (Zusatz-)Nutzen attestiert wird.

#### **A2.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Typ des OCT-Verfahrens (SD-OCT versus TD-OCT),
- Therapieschema der IVOM,
- Fähigkeit der Selbstwahrnehmung des Sehvermögens.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (Zusatz-)Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

## **A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik**

### **Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

- Der Vergleich der OCT mit anderen diagnostischen Verfahren schließt auch keine Diagnostik als Vergleichsintervention mit ein.

- Der im Berichtsplan vorab definierte Endpunkt unerwünschte Wirkungen wurde umbenannt in „unerwünschte Ereignisse“. In den Studien wurden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst. Ein kausaler Zusammenhang mit der eingesetzten Diagnostik oder der Intervention wurde in den Studien jedoch nicht untersucht und bleibt somit offen.

### **Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Es wurden keine Änderungen vorgenommen.

### **Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

- Wenn Angaben zur Varianz von Effektschätzern fehlten, wurden die fehlenden Daten aus den vorhandenen Angaben zum Interquartilsabstand geschätzt [76].

### **Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

- Die Angaben zu der Anzahl der intravitrealen Injektionen werden unter interventions- und erkrankungsbedingtem Aufwand dargestellt und nicht als Morbiditätsendpunkt. Ein Nutzen allein auf Basis dieser Zielgrößen kann nicht abgeleitet werden.

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Primäre Suchquellen**

###### **A3.1.1.1 Bibliografische Recherche**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 14.11.2016 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

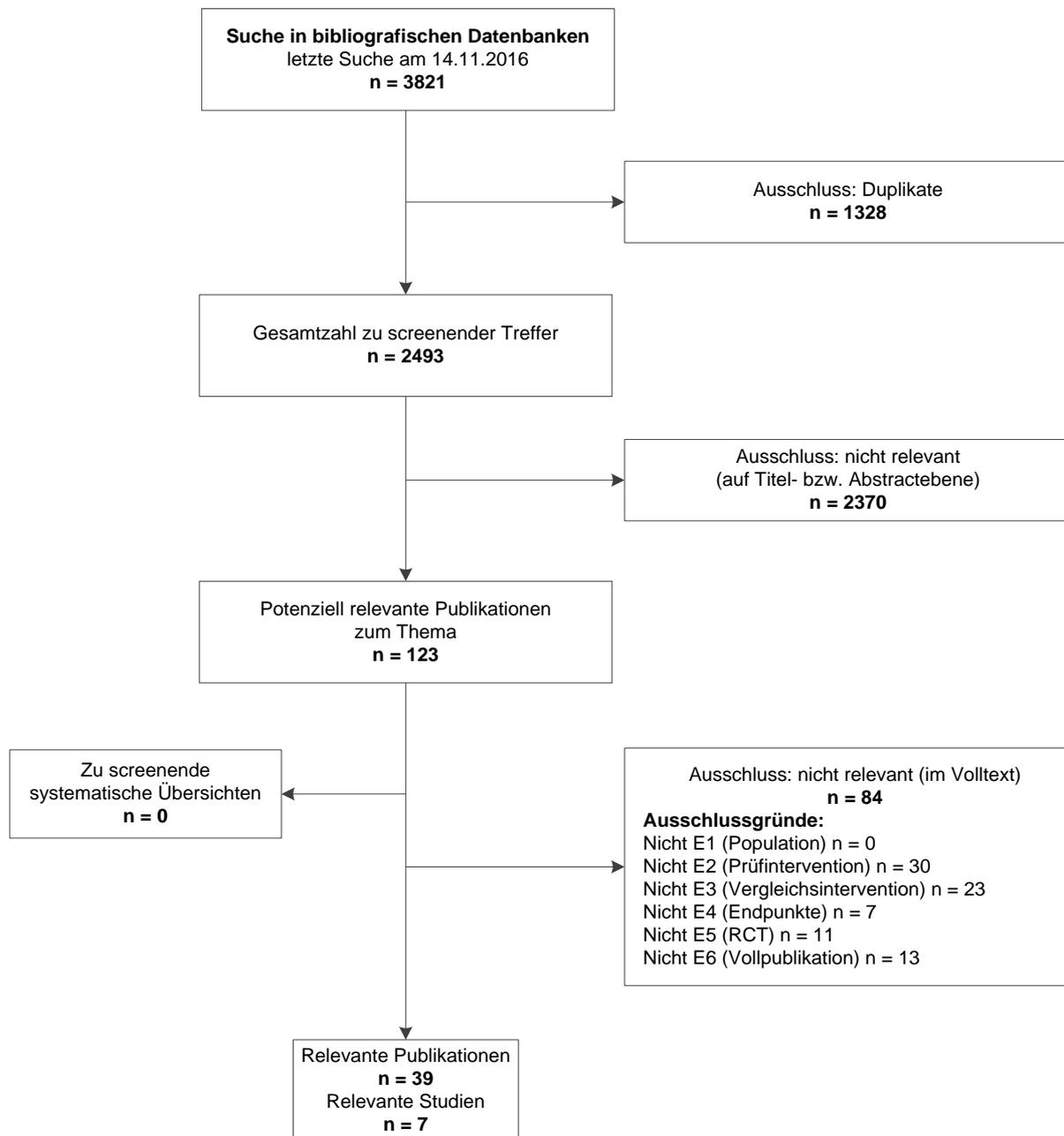


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 10):

Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>Untersuchungsziel 2 (Therapiesteuerung)</b>			
Nct00593450	CATT	ClinicalTrials.gov [77]	ja [78]
Nct01748292	TREX-AMD	ClinicalTrials.gov [79]	nein
Nct01780935, EUCTR 2011-004959-39	<i>OCTAVE</i>	ClinicalTrials.gov [80], EU Clinical Trials Register [81]	ja [82]
Nct01892163, EUCTR 2012-003661-17	OZDRY	ClinicalTrials.gov [83], EU Clinical Trials Register [84]	nein
Nct01934556	TREX-DME	ClinicalTrials.gov [85]	nein
<b>Untersuchungsziel 3<sup>a</sup> (Variantenvergleich)</b>			
Nct00593450	CATT	ClinicalTrials.gov [77]	ja [78]
Nct01025232	SAVE	ClinicalTrials.gov [86]	ja [87]
<i>Studiename kursiv</i> : unpublizierte Studie			
a: Das Untersuchungsziel 3 wurde nicht bearbeitet.			

Für die in Tabelle 11 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurden Autorenanfragen gestellt (siehe A3.1.2.5).

Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz<sup>a</sup>

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status (voraussichtliches Abschlussdatum)	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>Untersuchungsziel 1 (Erstdiagnostik)</b>				
<b>Indikation DMÖ</b>				
Nct02579837	CLEAR SIGHT	ClinicalTrials.gov [88]	rekrutierend (März 2019)	nein
<b>Untersuchungsziel 2 (Therapiesteuerung)</b>				
<b>Indikation nAMD</b>				
Nct00764738	Nct00764738	ClinicalTrials.gov [89]	abgeschlossen	nein
Nct01189019	HiPED	ClinicalTrials.gov [90]	abgebrochen	nein
Nct01863199	Liberty	ClinicalTrials.gov [91]	laufend, nicht rekrutierend (Dezember 2015)	nein
Rpcec00000189	Rpcec00000189	Cuban Public Registry of Clinical Trials [92]	noch keine Patientenrekrutierung erfolgt (keine Angabe)	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fortsetzung)

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status (voraussichtliches Abschlussdatum)	Ergebnis- bericht in Studien- register vorhanden
<b>Untersuchungsziel 2 (Therapiesteuerung)</b>				
<b>Indikation DMÖ</b>				
Nct01476449	Nct01476449	ClinicalTrials.gov [93]	abgeschlossen	nein
Nct01982435	REACT	ClinicalTrials.gov [94]	laufend, nicht rekrutierend (September 2018)	nein
Nct02392364	EVADE	ClinicalTrials.gov [95]	rekrutierend (Oktober 2018)	nein
Nct01472510	Nct01472510	ClinicalTrials.gov [96]	abgeschlossen	nein
<b>Untersuchungsziel 3 (Variantenvergleich)</b>				
<b>Indikation nAMD</b>				
17668	ALTAIR	Bayer Clinical Trials Registry [97]	laufend, nicht rekrutierend (geplant Dezember 2017)	nein
2012-003431-37	2012-003431-37	EU Clinical Trials Registry [98]	laufend (keine Angabe)	nein
Nct00590694	DETAIL	ClinicalTrials.gov [99]	abgeschlossen	nein
Nct01453920	Nct01453920	ClinicalTrials.gov [100]	abgeschlossen	nein
Nct02868086	REPERM-OCT	ClinicalTrials.gov [101]	noch nicht begonnen (keine Angabe)	nein
<b>Indikation DMÖ</b>				
Jprn- Umin000012094	Jprn- Umin000012094	Japan Primary Registries Network [102]	noch keine Patientenrekrutierung erfolgt	nein
Nct02448446	Nct02448446	ClinicalTrials.gov [103]	rekrutierend (Juli 2018)	nein
a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 8 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind. RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 16.11.2016 statt.

### A3.1.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen

Von den in Abschnitt A2.1.2.2.4 genannten Herstellern unterschrieben alle die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. Es wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente übermittelt (Tabelle 12):

Tabelle 12: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
OCTAVE	Novartis Pharma GmbH	Studienbericht <sup>a</sup> [60]
a: Es liegt ein gekürzter Studienbericht vor; Appendizes sind nicht vorhanden.		

Aus den übermittelten Dokumenten der Hersteller Bayer Vital GmbH, Alimera Sciences Ophthalmologie GmbH und Pharm-Allergan GmbH wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert. Der Hersteller Novartis Pharma GmbH übermittelte auf Anfrage Ergebnisse zur TREND-Studie. Diese Studie wurde zum Vorbericht über die Suche in Studienregistern identifiziert. Da der Studienbericht bei Beendigung der Datenextraktion zum Vorbericht noch nicht vorlag, war die Relevanz der Studie bisher unklar. Nach Sichtung des Studienberichts und einer weiteren Anfrage beim Hersteller (siehe Tabelle 13) wurde die Studie nicht eingeschlossen, da das Einschlusskriterien für die Prüfintervention (rein OCT-gesteuerte Therapie bei mindestens 80 % der Patienten) nicht erfüllt war.

### A3.1.2 Weitere Suchquellen

Über weitere Suchquellen identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Suchquellen gefunden wurden.

#### A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde keine systematische Übersicht identifiziert, die der Fragestellung entsprochen hat.

#### A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Alle verbleibenden Dokumente wurden bereits auf Titel bzw. Abstractebene als nicht relevant ausgeschlossen.

#### A3.1.2.3 Studiengruppen und Fachgesellschaften

Über die Anfrage beim Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRnet) fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### A3.1.2.4 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### A3.1.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten (Tabelle 13) sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 13: Übersicht zu Autorenanfragen, für die eine Antwort eingegangen ist

Studie	Inhalt der Anfrage	Inhalt der Antwort
ALTAIR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachfrage, welche Diagnostik zur Therapiesteuerung eingesetzt wurde</li> <li>▪ Nachfrage zur Indikation für eine erneute intravitreale Injektion<sup>a</sup></li> <li>▪ Nachfrage zur Verfügbarkeit der Daten<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostik: OCT, BCVA</li> <li>▪ Indikation <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Verlust von <math>\geq 5</math> ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur vorherigen Messung und wiederholt Flüssigkeit im OCT-Befund</li> <li>▫ Anstieg CRF <math>\geq 100 \mu\text{m}</math> im OCT verglichen zum niedrigsten gemessenen Wert</li> <li>▫ neuer Beginn einer Neovaskularisation</li> <li>▫ neue Makulablutung</li> <li>▫ neue oder persistierende Flüssigkeit mit unverändertem oder ansteigendem Flüssigkeitsvolumen im OCT verglichen mit dem letzten Behandlungsbesuch</li> <li>▫ verbleibende Flüssigkeit mit abnehmendem Flüssigkeitsvolumen und ohne jegliche neue Flüssigkeit im OCT verglichen mit dem letzten Behandlungsbesuch</li> <li>▫ keine Flüssigkeit im OCT sichtbar</li> </ul> </li> <li>▪ keine Angabe zur Verfügbarkeit der Studienergebnisse</li> </ul>
ARIES	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachfrage, welche Diagnostik zur Therapiesteuerung eingesetzt wurde</li> <li>▪ Nachfrage zur Indikation für eine erneute intravitreale Injektion<sup>a</sup></li> <li>▪ Nachfrage zur Verfügbarkeit der Daten<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostik: OCT, BCVA</li> <li>▪ OCT-Kriterien in beiden Studienarmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Ausbleiben IRF und</li> <li>▫ Ausbleiben neuer Neovaskularisation oder Blutungen und</li> <li>▫ SRF, die eine Dicke von <math>50 \mu\text{m}</math> nicht übersteigt</li> </ul> </li> <li>▪ keine Angabe zur Verfügbarkeit der Studienergebnisse</li> </ul>
AZURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachfrage, welche Diagnostik zur Therapiesteuerung eingesetzt wurde</li> <li>▪ Nachfrage zur Indikation für eine erneute intravitreale Injektion<sup>a</sup></li> <li>▪ Nachfrage zur Verfügbarkeit der Daten<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostik: OCT, BCVA</li> <li>▪ Indikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>Prüfarzt legt die Kriterien fest für Wiederbehandlung.</li> </ul> </li> <li>▪ keine Angabe zur Verfügbarkeit der Studienergebnisse</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Übersicht zu Autorenanfragen, für die eine Antwort eingegangen ist (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Inhalt der Antwort
CATT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei wie vielen Patienten, die eine Behandlung nach Bedarf erhalten haben, war diese allein über die OCT gesteuert?</li> <li>▪ Ergebnisse für UE/SUE für den Zeitpunkt 24 Monate gemäß der randomisierten Zuteilung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei 96 % aller Entscheidungen zur Wiederbehandlungen war der OCT-Befund ausschlaggebend.</li> <li>▪ Es wurden weitere Ergebnisse übermittelt für die 4 Behandlungsgruppen Ranibizumab monatlich und as-needed sowie Bevacizumab monatlich und as-needed. Die Rerandomisierung nach dem ersten Jahr war nicht mit berücksichtigt worden.</li> </ul>
CRFB002ATR01	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachfrage, welche Diagnostik zur Therapiesteuerung eingesetzt wurde</li> <li>▪ Nachfrage zur Indikation für eine erneute intravitreale Injektion<sup>a</sup></li> <li>▪ Nachfrage zur Verfügbarkeit der Daten<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostik in beiden Studienarmen: klinische Kriterien und / oder OCT, Läsionsgröße im FFA (morphologisch) und / oder Sehschärfeverlust &gt; 5 Buchstaben (funktionell)</li> <li>▪ Indikation: jegliche Krankheitsaktivität, die gekennzeichnet ist durch retinale, subretinale oder Sub-RPE-Flüssigkeit oder Blutung</li> <li>▪ Studienergebnisse sind verfügbar.</li> </ul>
DIVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachfrage, welche Diagnostik zur Therapiesteuerung eingesetzt wurde</li> <li>▪ Nachfrage zur Indikation für eine erneute intravitreale Injektion<sup>a</sup></li> <li>▪ Nachfrage zur Verfügbarkeit der Daten<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostik in beiden Studienarmen: Funktionelle und morphologische Parameter wurden berücksichtigt zur Beurteilung der Krankheitsaktivität (Veränderung der BCVA, Zunahme der Netzhautdicke im OCT, neue Anzeichen eines DMÖ in FA/FP/Ophthalmoskopie)</li> <li>▪ Indikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Arm 1 (DI = Decision Investigator) Studienarzt entscheidet</li> <li>▫ Arm 2 (PRN = pro re nata) festgelegte Wiederbehandlungskriterien</li> </ul> </li> <li>▪ Studienergebnisse sind voraussichtlich im Juli 2017 verfügbar.</li> </ul>
El-Mollayess 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei wie vielen Patienten, die eine Behandlung nach Bedarf erhalten haben, war diese allein über die OCT gesteuert?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 100 % der Wiederbehandlungen basierten auf dem OCT-Befund</li> </ul>
GMAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei wie vielen Patienten, die eine Behandlung nach Bedarf erhalten haben, war diese allein über die OCT gesteuert?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die primären Gründe, die zu einer Wiederbehandlung geführt haben, wurden für beide Behandlungsarme zur Verfügung gestellt. Die Frage wurde nicht direkt beantwortet. Aus den Angaben ging aber hervor, dass weniger als 80 % der Wiederbehandlungen auf dem OCT-Befund beruhten.</li> </ul>
IVAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei wie vielen Patienten, die eine Behandlung nach Bedarf erhalten haben, war diese allein über die OCT gesteuert?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In 98 % aller Entscheidungen zur Wiederbehandlungen war der OCT-Befund ausschlaggebend.</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Übersicht zu Autorenanfragen, für die eine Antwort eingegangen ist (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Inhalt der Antwort
NCT01476449	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachfrage, welche Diagnostik zur Therapiesteuerung eingesetzt wurde</li> <li>▪ Nachfrage zur Indikation für eine erneute intravitreale Injektion<sup>a</sup></li> <li>▪ Nachfrage zur Verfügbarkeit der Daten<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostik bei Behandlung nach Treat-and-Extend-Schema: OCT und / oder VA</li> <li>▪ Indikation <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Monatlich, bis die Makula trocken ist, dann: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verlust von <math>\geq 5</math> ETDRS-Buchstaben</li> <li>- Anstieg CST <math>\geq 25 \mu\text{m}</math></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Die Studienergebnisse werden noch ausgewertet, die Publikation steht noch bevor.</li> </ul>
RABIMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachfrage, welche Diagnostik zur Therapiesteuerung eingesetzt wurde</li> <li>▪ Nachfrage zur Indikation für eine erneute intravitreale Injektion<sup>a</sup></li> <li>▪ Nachfrage zur Verfügbarkeit der Daten<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostik in beiden Studienarmen zur Therapieinitiierung: FAG, OCT, Funduskopie und Visus</li> <li>▪ Diagnostik zur Verlaufssteuerung in beiden Studienarmen: Visus und OCT</li> <li>▪ Indikation: Visusverlust von mehr als 5 Buchstaben und / oder ein Dickenanstieg im OCT von <math>100 \mu\text{m}</math> oder mehr</li> <li>▪ Die Studienergebnisse werden noch publiziert.</li> </ul>
SALUTE-D	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachfrage, welche Diagnostik zur Therapiesteuerung eingesetzt wurde</li> <li>▪ Nachfrage zur Indikation für eine erneute intravitreale Injektion<sup>a</sup></li> <li>▪ Nachfrage zur Verfügbarkeit der Daten<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostik: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Labeled arm: VA</li> <li>▫ Wait and Extend arm: OCT, VA, CRT und klinischer Befund</li> </ul> </li> <li>▪ Indikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Labeled arm: Verlust der VA</li> <li>▫ Wait and Extend arm: Wenn der Patient keine Anzeichen für ein Ödem aufweist und er stabil bleibt hinsichtlich VA, CRT und klinischer Befunde, wird keine Injektion gegeben</li> </ul> </li> <li>▪ Studienergebnisse sind voraussichtlich im Juni 2017 verfügbar.</li> </ul>
SAVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei wie vielen Patienten, die eine Behandlung nach Bedarf erhalten haben, war diese allein über die OCT gesteuert?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Wiederbehandlung basierte primär auf dem OCT-Befund. Es war möglich, dass Patienten aufgrund anderer Befunde wiederbehandelt wurden, dies war aber praktisch nicht der Fall.<sup>c</sup></li> </ul>
TREND	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachfrage, welche Diagnostik zur Therapiesteuerung eingesetzt wurde</li> <li>▪ Nachfrage zur Indikation für eine erneute intravitreale Injektion<sup>a</sup></li> <li>▪ Nachfrage zur Verfügbarkeit der Daten<sup>b</sup></li> <li>▪ Bei wie vielen Patienten, die eine Behandlung nach Bedarf erhalten haben, war diese allein über die OCT gesteuert?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostik in beiden Studienarmen: SD-OCT</li> <li>▪ Indikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Gruppe I: „monatlich“ monatliche Behandlung so lange, bis die Krankheitsaktivität abgeklungen ist</li> <li>▫ Gruppe II: „Treat and Extend“ Krankheitsaktivität wird im SD-OCT bewertet. Anhand des Befundes werden die Behandlungsintervalle verändert.</li> </ul> </li> <li>▪ Studienergebnisse sind verfügbar.</li> <li>▪ Es wurde nicht erfasst, aufgrund welcher Diagnostik eine IVOM erfolgte oder nicht erfolgte.</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Übersicht zu Autorenanfragen, für die eine Antwort eingegangen ist (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Inhalt der Antwort
TREX-AMD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei wie vielen Patienten, die eine Behandlung nach einem Treat-and-Extend-Schema erhalten haben, war diese allein über die OCT gesteuert?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Wiederbehandlung basierte primär auf dem OCT-Befund. Es war möglich, dass Patienten aufgrund anderer Befunde wiederbehandelt wurden, dies war aber praktisch nicht der Fall.<sup>c</sup></li> </ul>
TREX-DME	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wie hoch war der Anteil der Augen, bei denen das Kriterium Verschlechterung <math>\geq 15</math> Buchstaben erreicht wurde, in der TREX- und GILA-Kohorte?</li> <li>▪ Wie viele Patienten, bei denen beide Augen erkrankt waren, wurden zugleich in die monatliche und in die TREX-Kohorte randomisiert?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil der Augen, bei denen dieses Kriterium erfüllt war: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 11,7 % im TREX-Studienarm</li> <li>▫ 8,3 % im GILA-Studienarm</li> </ul> </li> <li>▪ Bei 5 Patienten war jeweils ein Auge in die monatliche und in die TREX-Kohorte randomisiert worden.</li> </ul>
2007-003766-17	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachfrage, welche Diagnostik zur Therapiesteuerung eingesetzt wurde</li> <li>▪ Nachfrage zur Indikation für eine erneute intravitreale Injektion<sup>a</sup></li> <li>▪ Nachfrage zur Verfügbarkeit der Daten<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostik bei Behandlung nach Bedarf: VA oder OCT</li> <li>▪ Indikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ VA: Verschlechterung der Sehschärfe um mehr als eine Zeile im Vergleich zur vorherigen Messung</li> <li>▫ OCT: Signifikante Zunahme an Blut oder Flüssigkeit im Vergleich zur vorherigen Kontrolluntersuchung kann ein Grund für eine Injektion sein.</li> </ul> </li> <li>▪ Studienergebnisse zu den bedarfsgesteuerten Vergleichsgruppen sollen noch publiziert werden</li> </ul>
<p>a: Schwellenwerte oder Bedingungen für die einzelnen Parameter  b: Wenn im Studienregister als Status „abgeschlossen“ angegeben war, wurde gefragt, ob die Ergebnisse verfügbar sind. Wenn im Studienregister als Status „laufend“ angegeben war, wurde gefragt, wann die Ergebnisse voraussichtlich zu erwarten sind.  c: Einschätzung wurde nicht vom IQWiG selbst vorgenommen; original Wortlaut der Autorenantwort: “In both of my studies you reference, te-treatment was primarily based on OCT findings. It was possible for patients to meet re-treatment criteria based on examination findings other than OCT but this did not happen practically.”</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; CRT: zentrale Netzhautdicke; DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FA: Fluoreszenzangiografie; FP: Fundusfotografie; IRF: intraretinale Flüssigkeit; OCT: optische Kohärenztomografie; RPE: retinales Pigmentepithel; SRF: subretinale Flüssigkeit; VA: Sehschärfe</p>		

Für die im Folgenden aufgelisteten Studien wurde ebenfalls eine Autorenanfrage gestellt, allerdings ist für diese Einträge keine Antwort eingegangen: Chan 2015, Da VINCI, DETAIL, Eldem 2015, EVADE, HARBOR, HiPED, Jprn-Umin000012094, Li 2014, Liberty, NCT00764738, NCT01472510, NCT02448446, NCT01453920, Rpcec00000189, Sarraf 2013, 2012-003431-37

### A3.1.2.6 Zusätzlich identifizierte Dokumente

Es wurde folgendes Dokument identifiziert, das nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnte (Tabelle 14):

Tabelle 14: Zusätzlich identifizierte Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
IVAN	Studienregistereintrag [104]

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 8 relevante Studien (43Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 15). Die entsprechenden Zitate finden sich in A6.1. Eine dieser Studien konnten nur aus nicht öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 15: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
<b>Untersuchungsziel 2</b>			
<b>nAMD</b>			
CATT	ja [26-52] <sup>a, b</sup>	ja [78]	nein
IVAN	ja [51-58] <sup>a</sup>	nein	nein
OCTAVE	nein	ja [82]	ja [60]
TREX-AMD	ja [59]	nein	nein
<b>DMÖ</b>			
OZDRY	ja [62]	nein	nein
TREX-DME	ja [61]	nein	nein
<b>Untersuchungsziel 3<sup>c</sup></b>			
<b>nAMD</b>			
CATT	ja [26-52]	ja [78]	nein
El-Mollayess	ja [63]	nein	nein
SAVE	ja [64,65]	ja [87]	nein
a: Die Publikationen [51,52] berichten Ergebnisse für die Studien CATT und IVAN. b: Studienprotokoll war als Appendix zu [43] verfügbar. c: Das Untersuchungsziel 3 wurde nicht bearbeitet. DMÖ: diabetisches Makulaödem; nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration			

### A3.1.4 Studien unklarer Relevanz

#### Abgeschlossene Studien

Durch die Suche in öffentlichen Studienregistern wurden 16 Studien identifiziert, deren

Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. 6 der 16 Studien sind bereits abgeschlossen oder wurden abgebrochen. Für keine dieser Studien liegt ein Ergebnisbericht im Studienregister vor. Für diese Studien sind keine Antworten der Autorenanfragen eingegangen. Daher ist nicht bekannt, ob und wann weitere verwertbare Ergebnisse verfügbar sein werden.

### **Laufende Studien**

Die kanadische CLEAR SIGHT-Studie [88] mit 740 Patienten kann dem Untersuchungsziel 1 (Indikation DMÖ) zugeordnet werden, jedoch sind unter den aufgezählten primären und sekundären Endpunkten keine patientenrelevanten Endpunkte genannt. Der Abschluss der Studie ist für März 2019 geplant.

Für das Untersuchungsziel 2 wurden 4 laufende Studien identifiziert. Für die 2 Studien zur nAMD ([91,92]) und dem DMÖ ([94,95]) beträgt die geplante Stichprobengröße jeweils weniger als 100 Patienten.

Für das Untersuchungsziel 3 (Indikation nAMD) könnten die japanische ALTAIR-Studie [97] und die REPERM-OCT-Studie [101] geeignet sein. Die ALTAIR-Studie vergleicht 2 verschiedene Ansätze eines Treat-and-Extend-Schemas zur Behandlung der nAMD. Die Wiederbehandlungskriterien dieser Studie konnten durch eine Autorenanfrage ermittelt werden. Die Studie mit 255 Patienten soll im Dezember 2017 abgeschlossen werden. Die REPERM-OCT-Studie vergleicht verschiedene OCT-Verfahren miteinander. In der Studie werden die Patienten entweder mit einer OCT-Angiografie oder mit einem konventionellen OCT-B-Scan untersucht. Insgesamt sollen 100 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Der Abschluss der Datenerhebung für den primären Endpunkt ist geplant für Januar 2018.

Durch die Studienregisterrecherche wurden zwar abgeschlossene Studien identifiziert, für die keine Ergebnisse vorlagen, gleichwohl ist davon auszugehen, dass hier kein relevanter Publication Bias vorliegt und eine Änderung des Berichtsfazits unwahrscheinlich ist.

## **A3.2 Untersuchungsziel 1**

Für das Untersuchungsziel 1 konnte keine Studie identifiziert werden.

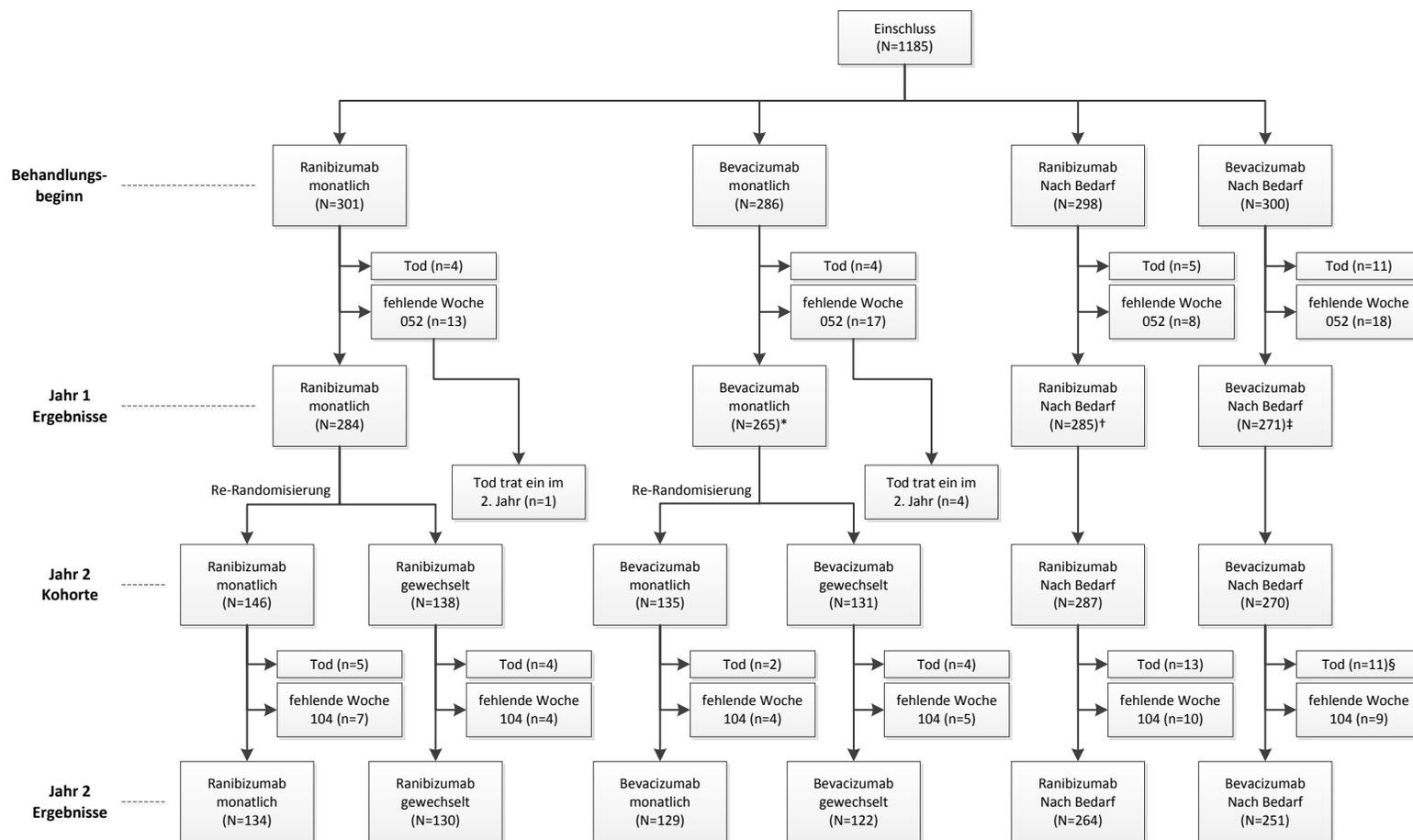
## **A3.3 Untersuchungsziel 2**

### **A3.3.1 nAMD**

#### **A3.3.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Im Folgenden werden zunächst die eingeschlossenen Studien für die Indikation nAMD charakterisiert. Anschließend werden die angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben sowie die Details der durchgeführten Prüf- und Vergleichsintervention. Zuletzt werden die Charakteristika der untersuchten Studienpopulationen dargestellt.

**A3.3.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**



\* Ein Patient hat den 52 Wochen Besuch bisher nicht abgeschlossen und hatte  $\geq 1$  follow-up Besuch im 2. Jahr.  
 † Zwei Patienten haben den 52 Wochen Besuch bisher nicht abgeschlossen und hatten  $\geq 1$  follow-up Besuch im 2. Jahr.  
 ‡ ein Patient hatte eine 52 Wochen Untersuchung an einem nicht teilnehmenden klinischen Zentrum, und kein weiterer Follow-up Besuch fand im 2. Jahr statt.  
 § Ein Todesfall trat auf nach einem Klinik Besuch für die Woche 104, aber innerhalb der Follow-up Periode.

Abbildung 2: Flussdiagramm der eingeschlossenen Patienten in der CATT-Studie; Randomisierung bei Baseline und Rerandomisierung nach dem ersten Studienjahr, abgeändert nach [43]

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (nAMD)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>OCT versus monatliche Behandlung</b>							
CATT	RCT, multi- zentrisch, parallel	<b>zu Studienbeginn</b> 1208 (davon 23 ausgeschlossen) <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 298 (Interventionsgruppe Ranibizumab PRN)</li> <li>▪ 300 (Interventionsgruppe Bevacizumab PRN)</li> <li>▪ 301 (Kontrollgruppe Ranibizumab monatlich)</li> <li>▪ 286 (Kontrollgruppe Becavizumab monatlich)</li> </ul> <b>nach 1 Jahr</b> erneute Randomisierung der Kontrollgruppe Ranibizumab monatlich in: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 138 (Interventionsgruppe Ranibizumab PRN)</li> <li>▪ 146 (Kontrollgruppe Ranibizumab monatlich)</li> </ul> erneute Randomisierung der Kontrollgruppe Becavizumab monatlich in: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 131 (Interventionsgruppe Becavizumab PRN)</li> <li>▪ 135 (Interventionsgruppe Becavizumab monatlich)</li> </ul>	TD/SD-OCT <sup>c</sup> - gesteuerte Pro-re- nata IVOM (0,5 mg Ranibizumab oder 1,25 mg Becavizumab)	festes Behandlungs- schema mit monatlicher IVOM (0,5 mg Ranibizumab oder 1,25 mg Becavizumab)	Vereinigte Staaten von Amerika (02/2008–12/2010)	24 Monate	<b>primär:</b> bestkorrigierte Sehschärfe  <b>sekundär:</b> Schmerzen, Fremdkörpergefühl, Anzahl der intravitrealen Injektionen, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (nAMD) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
IVAN	RCT, multi- zentrisch, parallel	628 (davon 18, die keine Injektion erhalten haben) ▪ 302 (Interventionsgruppe) ▪ 308 (Kontrollgruppe)	<b>erste 2 Monate</b> 3 IVOM (0,5 mg Ranibizumab oder 1,25 mg Bevacizumab)  <b>nach 3. Monat</b> TD-OCT- gesteuerte Pro-re- nata-IVOM (0,5 mg Ranibizumab oder 1,25 mg Becavizumab) mit monatlicher Kontrolle	<b>erste 2 Monate</b> 3 IVOM (0,5 mg Ranibizumab oder 1,25 mg Becavizumab)  <b>nach 3. Monat</b> festes Behandlungs- schema mit monatlicher IVOM (0,5 mg Ranibizumab oder 1,25 mg Becavizumab)	Vereinigtes Königreich (03/2008–10/2010) <sup>d</sup>	24 Monate	<b>primär:</b> bestkorrigierte Sehschärfe <b>sekundär:</b> Sehvermögen (Kontrastsehen, Nahvisus, Lesbar- keitsindex), Anzahl der Injektionen, unerwünschte Ereig- nisse, gesundheits- bezogene Lebensqualität
TREX- AMD	RCT, multi- zentrisch, parallel	60 ▪ 40 (Interventionsgruppe) ▪ 20 (Kontrollgruppe)	SD-OCT- gesteuerte IVOM (0,5 mg Ranibizumab) nach Treat-and- Extend-Schema	festes Behand- lungsschema mit monatlicher IVOM (0,5 mg Ranibizumab)	Vereinigte Staaten von Amerika (02/2013–01/2014) <sup>d</sup>	24 Monate	<b>primär:</b> bestkorrigierte Sehschärfe <b>sekundär:</b> Anzahl der Injektionen, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (nAMD) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Sehschärfe + OCT versus Sehschärfe</b>							
OCTAVE	<i>RCT, multi- zentrisch, parallel</i>	671 ▪ 336 (Interventionsgruppe) ▪ 335 (Kontrollgruppe)	<i>Sehschärfe + SD- OCT-gesteuerte IVOM (0,5 mg Ranibizumab)</i>	<i>sehschärfe- gesteuerte IVOM (0,5mg Ranibizumab)</i>	<i>92 Studienzentren in 24 Ländern<sup>e</sup> (Juni 2013 erster Patient eingeschlossen)</i>	<i>24 Monate geplant, vorzeitig abgebrochen<sup>f</sup></i>	<b>primär:</b> <i>bestkorrigierte Sehschärfe</i> <b>sekundär:</b> <i>Kontrastsensitivität<sup>g</sup>, Anzahl der Injektionen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzen, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Es wurden 23 Patienten eines Zentrums wegen Protokollverletzungen ausgeschlossen.</p> <p>c: Während des ersten Jahres erfolgte die Untersuchung ausschließlich mit der TD-OCT. Während des zweiten Jahres wurde bei 22,6 % der Patienten die SD-OCT verwendet.</p> <p>d: Rekrutierungszeitraum</p> <p>e: Argentinien (2), Österreich (1), Kanada (6), Kolumbien (2) Tschechische Republik (4), Finnland (2), Frankreich (1), Deutschland (9), Griechenland (4), Guatemala (2), Ungarn (9), Irland (2), Italien (4), Litauen (2), Mexiko (1), Niederlande (3), Panama (1), Portugal (3), Slowakei (6), Spanien (4), Schweden (1), Schweiz (4), Türkei (3), und Vereinigtes Königreich (16)</p> <p>f: Die Rekrutierung wurde vollständig durchgeführt. Keine Behandlungsgruppe erreichte aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs die geplante Nachbeobachtungsdauer.</p> <p>g: Der Endpunkt wird im Studienbericht zwar genannt, es liegen in den übermittelten Dokumenten keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.</p> <p>IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; PRN: Pro-re-nata; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Spectral-Domain; TD: Time-Domain</p>							

Tabelle 17: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (nAMD)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>OCT versus monatliche Behandlung</b>		
CATT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>▪ unbehandelte CNV zurückzuführen auf eine AMD</li> <li>▪ bestkorrigierte Sehschärfe zwischen 20/25 und 20/320 Snellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorherige Behandlungen zur AMD im Studienauge</li> </ul>
IVAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>▪ unbehandelte nAMD</li> <li>▪ bestkorrigierte Sehschärfe <math>\geq</math>25 (ETDRS) Buchstaben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorherige Behandlung des Studienauges mit VEGF-Inhibitoren oder Photodynamischer Therapie</li> </ul>
TREX-AMD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>▪ unbehandelte CNV zurückzuführen auf eine AMD</li> <li>▪ bestkorrigierte Sehschärfe zwischen 78 und 18 (ETDRS) Buchstaben (Snellen: 20/32 bis 20/500)</li> <li>▪ Ausmaß der subretinalen Blutung und Fibrose <math>&lt;</math> 50 % im Vergleich zur vollständigen Läsion</li> </ul>	-
<b>Sehschärfe + OCT versus Sehschärfe</b>		
OCTAVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>▪ visuelle Beeinträchtigung überwiegend durch eine nAMD</li> <li>▪ bestkorrigierte Sehschärfe (im Studienauge) bei Screening und Baseline-Untersuchung zwischen 78 und 23 (ETDRS) Buchstaben (Snellen: 20/32 bis 20/320) bei 4 m Abstand gemessen</li> <li>▪ aktive, neu diagnostizierte, unbehandelte CNV zurückzuführen auf eine AMD</li> <li>▪ CNV mit Einbeziehung des Zentrums der Fovea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schlaganfall oder Herzinfarkt weniger als 3 Monate vor dem Screening</li> <li>▪ jegliche aktive intra-oder periokuläre Infektion oder Entzündung</li> </ul>
CNV: choroidale Neovaskularisation; ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study; nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (nAMD)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>OCT versus monatliche Behandlung</b>			
CATT	Ranibizumab 0,5 mg oder Bevacizumab 1,25 mg intravitreale Injektion bei Studienbeginn, danach monatliche Kontrolle und Wiederbehandlung bei einer aktiven Neovaskularisation (Flüssigkeit mit OCT nachgewiesen, neue oder andauernde Blutungen, Verschlechterung der Sehkraft im Vergleich mit vorheriger Untersuchung, Leckage oder zunehmende Läsionsgröße durch FAG festgestellt)	Ranibizumab 0,5 mg oder Bevacizumab 1,25 mg intravitreale Injektion bei Studienbeginn, danach monatliche Wiederbehandlung	Es durften keine zusätzlichen Behandlungen der CNV erfolgen.
IVAN	Ranibizumab 0,5 mg oder Bevacizumab 1,25 mg am Tag 1, Monat 1 und Monat 2, danach Wiederbehandlung (Zyklus von 3 Injektionen) bei <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verschlechterung der Sehkraft (<math>\geq 10</math> Buchstaben) und / oder</li> <li>▪ Anzeichen für Krankheitsaktivität im OCT (Nachweis von subretinaler Flüssigkeit, Anstieg der intraretinalen Flüssigkeit, frisches Blut) in der monatlichen Kontrolle</li> <li>▪ CNV-Ausdehnung oder Fluorescein-Leckage <math>&lt; 25\%</math>. FAG wurde nur durchgeführt, wenn Unsicherheit über die bisherigen Wiederbehandlungskriterien bestand in der monatlichen Kontrolle</li> <li>▪ Nach 3-monatigem Behandlungszyklus war das Aussetzen der IVOM möglich.</li> </ul>	Ranibizumab 0,5 mg oder Bevacizumab 1,25 mg am Tag 1, Monat 1 und Monat 2, danach Wiederbehandlung während monatlicher Kontrolluntersuchung	Wenn das zweite Auge ebenfalls eine nAMD aufwies, erfolgte die bestverfügbare Behandlung.

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (nAMD)  
(Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>OCT versus monatliche Behandlung</b>			
TREX-AMD	<p>monatliche intravitreale Injektion von Ranibizumab 0,5 mg für 3 Behandlungen, danach Wiederbehandlung anhand der Krankheitsaktivität nach dem Treat-and-extend-Protokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlung während jeder Untersuchung im Abstand von 4 bis 12 Wochen</li> <li>▪ Fortsetzung der monatlichen Behandlung bis zum Erreichen einer trockenen Makula</li> <li>▪ bei trockener Makula Vergrößerung des Behandlungsintervalls um 2 Wochen</li> <li>▪ bei erneuter feuchter Makula Verkürzung des Behandlungsintervalls um 2 Wochen bis zu Erreichung einer trockenen Makula</li> <li>▪ Nach Erreichung der trockenen Makula wird der Abstand zwischen den Untersuchungen um 1 Woche vergrößert und bei Feststellung einer feuchten Makula wieder um 1 Woche reduziert.</li> </ul> <p>Nach dreimaligem Vorliegen von Anzeichen der Krankheitsaktivität wurde die Behandlung mit dem nächstkürzeren Intervall für 3 Untersuchungen fortgesetzt, anschließend erneuter Start des TREX-Protokolls.</p>	<p>monatliche intravitreale Injektion von Ranibizumab 0,5 mg</p>	-

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (nAMD)  
(Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>Sehschärfe + OCT versus Sehschärfe</b>			
OCTAVE	Ranibizumab 0,5 mg intravitreale Injektion an Tag 1, Monat 1 und Monat 2, danach Wiederbehandlung bei Verschlechterung der BCVA und / oder Anzeichen für Krankheitsaktivität im OCT in der monatlichen Kontrolle	Ranibizumab 0,5 mg intravitreale Injektion an Tag 1, Monat 1 und Monat 2, danach Wiederbehandlung bei Verschlechterung der BCVA in der monatlichen Kontrolle	Wenn das zweite Auge ebenfalls eine nAMD aufwies, konnte eine Behandlung mit Ranibizumab entsprechend der Produktempfehlung oder nach Ermessen des Arztes durchgeführt werden. Verbotene Medikation / Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere VEGF-Inhibitoren (als Ranibizumab)</li> <li>▪ intra- oder periokuläre Steroide<sup>a</sup> einschließlich subtenon, ausgenommen topisch angewendete Rezepturen</li> <li>▪ Medikamente, die potenziell schädlich sind für die Linse, Netzhaut oder den Sehnerv, einschließlich Deferoxamin, Chloroquin/ Hydroxychloroquin (Plaquenil), Tamoxifen, Phenothiazine und Ethambutol</li> <li>▪ Prüfpräparate und -interventionen jeglicher Art</li> <li>▪ Dosisanpassung oder Anpassung des Behandlungsschemas</li> </ul>
a: im Studienauge BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; CNV: choroidale Neovaskularisation; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; FAG: Fluoreszenzangiografie; nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; OCT: optische Kohärenztomografie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor			

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation (nAMD)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	Sehschärfe [Anzahl Buchstaben], MW (SD)	Dicke der Fovea [ $\mu$ m], MW (SD)	CST [ $\mu$ m], MW (SD)	Studien- abbrucher, n (%)
<b>OCT versus monatliche Behandlung</b>							
<b>CATT Ranibizumab</b>							
<b>Vergleich der Patienten mit unvorbehandelter nAMD</b>							
OCT-gesteuerte IVOM	298	78,4 (7,8)	62 / 38	61,5 (13,2)	458 (193)	k. A.	16 (5) <sup>a</sup>
festes Behandlungsschema mit monatlicher IVOM	301	79,2 (7,4)	61 / 39	60,1 (14,3)	458 (184)	k. A.	13 (4) <sup>b</sup>
<b>Vergleich der Patienten mit vorbehandelter nAMD</b>							
OCT-gesteuerte IVOM im 2. Jahr	138	78,8 (7,5)	59 / 41	60,9 (14,3)	462 (184)	k. A.	4 (3)
festes Behandlungsschema mit monatlicher IVOM	146	79,5 (7,4)	62 / 38	59,9 (14,2)	460 (190)	k. A.	7 (5)
<b>CATT Bevacizumab</b>							
<b>Vergleich der Patienten mit unvorbehandelter nAMD</b>							
OCT-gesteuerte IVOM	300	79,3 (7,6)	61 / 39	60,4 (13,4)	461 (175)	k. A.	27 (9) <sup>a</sup>
festes Behandlungsschema mit monatlicher IVOM	286	80,1 (7,3)	63 / 37	60,2 (13,1)	463 (196)	k. A.	17 (6) <sup>b</sup>
<b>Vergleich der Patienten mit vorbehandelter nAMD</b>							
OCT-gesteuert IVOM im 2. Jahr	131	80,4 (7,1)	66 / 34	60,4 (12,4)	471 (185)	k. A.	5 (4)
festes Behandlungsschema mit monatlicher IVOM	135	79,7 (7,5)	61 / 39	60,2 (13,6)	462 (205)	k. A.	4 (3)
<b>IVAN</b>							
OCT-gesteuerte IVOM	302	78 (7)	61 <sup>a</sup> / 39	63 (15)	459 (182)	k. A.	22 (7)
Festes Intervall	308	78 (8)	59 <sup>a</sup> / 41	60 (16)	474 (188)	k. A.	38 (12)

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation (nAMD) (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	Sehschärfe [Anzahl Buchstaben], MW (SD)	Dicke der Fovea [ $\mu$ m], MW (SD)	CST [ $\mu$ m], MW (SD)	Studien- abbrecher, n (%)
<b>TREX-AMD</b>							
OCT-gesteuerte IVOM	40	77 (59-96) <sup>c</sup>	63 / 37 <sup>a</sup>	60,5 (18-78) <sup>c</sup>	511 (265-1007) <sup>c</sup>	k. A.	3 (5)
Festes Intervall	20						
<b>Sehschärfe + OCT versus Sehschärfe</b>							
<b>OCTAVE</b>							
Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM	336	75 (8)	58 / 42	60 (13)	k. A.	513 (194)	27 (8) <sup>d</sup>
Sehschärfegesteuerte IVOM	335	74 (8)	64 / 36	62 (13)	k. A.	501 (204)	14 (4) <sup>d</sup>
<p>Alle <i>kursiv</i> dargestellten Werte basieren auf eigenen Berechnungen.</p> <p>a: innerhalb des 2-Jahreszeitraumes</p> <p>b: innerhalb des 1. Studienjahres</p> <p>c: Spannweite</p> <p>d: Als Studienabbrecher wurden nur die Patienten berücksichtigt, welche die Studie schon vor dem vorzeitigen Abbruch der gesamten Studie beendet haben.</p> <p>CST: Dicke des zentralen Teilfelds; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; OCT: optische Kohärenztomografie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>							

### A3.3.1.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (nAMD)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<b>OCT versus monatliche Behandlung</b>							
CATT	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
IVAN	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
TREX-AMD	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
<b>Sehschärfe + OCT versus Sehschärfe</b>							
OCTAVE	ja	ja	ja	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	niedrig
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Die Prüfung der Wiederbehandlungskriterien und die Behandlung konnten von einer Person vorgenommen werden. Die Person, welche die Wiederbehandlungskriterien prüft, war nicht verblindet bezüglich der Gruppenzuteilung.</p> <p>b: Der übermittelte Studienbericht gibt nicht im Detail an, was im Verlauf der Studie am statistischen Analyseplan geändert wurde. Die genauen Änderungen bleiben unklar. Für den Endpunkt Kontrastempfindlichkeit sind die Ergebnisse nicht in dem Dokument berichtet.</p>							

### A3.3.1.2 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.3.1.2.1 Studien zum Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung

Für diesen Vergleich berichten 3 Studien Ergebnisse. Im Folgenden werden für jeden verfügbaren patientenrelevanten Endpunkt die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die daraus abgeleitete Ergebnissicherheit dargestellt. Zudem erfolgt eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

##### A3.3.1.2.1.1 Sehvermögen

Für den übergeordneten Endpunkt Sehvermögen werden überwiegend Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) berichtet. Nur eine Studie enthält darüber hinaus Daten zur Kontrastsensitivität und zum Nahvisus.

## Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen

Tabelle 21: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe  $\geq 10 / \geq 15$  ETDRS-Buchstaben, Nahvisus, Kontrastsensitivität (nAMD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
CATT	niedrig	ja	ja <sup>a</sup> / nein <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig <sup>a</sup> / hoch <sup>b</sup>
IVAN	niedrig	nein	nein <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	hoch
TREX-AMD	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

a: für die Auswertung nach 1 Jahr für alle Vergleiche und für die Auswertung nach 2 Jahren für die Vergleiche „Ranibizumab beide Jahre festes Intervall“ versus „Ranibizumab im 1. Jahr festes Intervall, im 2. Jahr OCT-gesteuert“ und „Bevacizumab beide Jahre festes Intervall“ versus „Bevacizumab im 1. Jahr festes Intervall, im 2. Jahr OCT-gesteuert“  
b: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 Prozentpunkte) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) für die Auswertung nach 2 Jahren für die Vergleiche „Ranibizumab beide Jahre festes Intervall“ versus „Ranibizumab beide Jahre OCT-gesteuert“ und „Bevacizumab beide Jahre festes Intervall“ versus „Bevacizumab beide Jahre OCT-gesteuert“  
c: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %)  
d: diskrepante Angaben für die Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben zwischen [53] und [54] nach 24 Monaten  
ITT: Intention to treat; OCT: optische Kohärenztomografie

## Ergebnisse zum Sehvermögen

Für diesen Endpunkt liegen aus der CATT-Studie Ergebnisse für 2 Patientenkollektive vor. Zuerst werden die Ergebnisse aus allen 3 RCTs für die Patienten mit unvorbehandelter nAMD berichtet. Anschließend werden die Ergebnisse für das vorbehandelte Patientenkollektiv aus der CATT-Studie dargestellt, welches das Behandlungsschema erst nach einem Jahr begonnen hat und zuvor eine monatliche IVOM erhalten hat.

### Unvorbehandelte nAMD

#### Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe $\geq 10 / 15$ ETDRS-Buchstaben

Aus allen 3 RCTs lagen Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe vor. Für die Nutzenbewertung sollten die Ergebnisse zur Responderanalyse mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben herangezogen werden. Diesem Schwellenwert liegt eine Arbeit von Koch 2012 [105] zugrunde. In der Untersuchung wurde eine Minimal important Difference (MID) für die bestkorrigierte Sehschärfe anhand einer Befragung von 74 Patienten mit neovaskulärer AMD ermittelt. Die Patienten erhielten 3

intravitreale Injektionen mit Ranibizumab und wurden 4 Wochen nach der dritten Injektion gefragt, ob sie eine Verbesserung, keine Veränderung oder eine Verschlechterung ihrer Sehschärfe wahrnehmen. Bei denjenigen Patienten, die ihre Sehkraft subjektiv als verbessert einstufen, wurde eine durchschnittliche Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe von + 6,1 Buchstaben auf der ETDRS-Sehtafel gemessen. Responderanalysen mit diesem Wert als Kriterium für die Verbesserung der Sehschärfe lagen nicht vor. Responderanalysen mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 5$  ETDRS-Buchstaben wären demnach ohne sichere Relevanz für die Patienten, wohingegen eine MID von 10 ETDRS-Buchstaben eine konservative Bewertung für die Verbesserung darstellt. Allerdings berichtet allein die TREX-AMD-Studie Ergebnisse für diese Responderanalyse. Daher wurden für die metaanalytische Zusammenfassung die Ergebnisse zur Responderanalyse Verbesserung  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben berücksichtigt (Tabelle 22), da dieses Responsekriterium den nächstgrößeren Schwellenwert darstellt und somit sicher patientenrelevant ist.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe  $\geq 10 / \geq 15$  ETDRS-Buchstaben bei Patienten mit unvorbehandelter nAMD

<b>Studie Zeitpunkt, Responsekriterium Intervention Vergleich</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>CATT</b>			
<b>12 Monate, <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	285	71 (24,9)	k. A.
festes Intervall	284	97 (34,2)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	271	76 (28,0)	k. A.
festes Intervall	265	83 (31,3)	
<b>CATT</b>			
<b>24 Monate, <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	264	81 (30,7)	k. A.
festes Intervall	134	44 (32,8)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	251	71 (28,3)	k. A.
festes Intervall	129	41 (31,8)	
<b>IVAN</b>			
<b>12 Monate, <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	279 <sup>a</sup>	98 <sup>a</sup> (35 <sup>b</sup> )	k. A.
festes Intervall	274 <sup>a</sup>	77 <sup>a</sup> (28 <sup>b</sup> )	

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe  $\geq 10 / \geq 15$  ETDRS-Buchstaben bei Patienten mit unvorbehandelter nAMD (Fortsetzung)

<b>Studie</b> <b>Zeitpunkt, Responsekriterium</b> <b>Intervention</b> <b>Vergleich</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit</b> <b>Ereignissen</b> <b>n (%)</b>	<b>Intervention vs.</b> <b>Vergleich</b> <b>OR [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>IVAN</b>			
<b>24 Monate, <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	258	39 (15)	k. A.
festes Intervall	259	65 (25)	
<b>TREX-AMD</b>			
<b>12 Monate, <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	40	13 (33)	0,59 [0,20; 1,77]; 0,401 <sup>d</sup>
festes Intervall	20	9 (45)	
<b>TREX-AMD</b>			
<b>12 Monate, <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	40	10 (25)	k. A.
festes Intervall	20	3 (15)	
a: eigene Berechnung			
b: aus Grafik entnommen			
c: diskrepante Angaben zwischen [53] und [54], dargestellt sind die Angaben aus [53]			
d: OR, KI: Eigene Berechnung, asymptotisch, p-Wert: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [106]))			
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe;			
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio vs.: versus			

*Metaanalysen zur Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe*

Im Folgenden werden die beiden Metaanalysen für die nicht vorbehandelten Patienten für die beiden Zeitpunkte 12 und 24 Monate dargestellt und im Anschluss die Ableitung der Effekte.

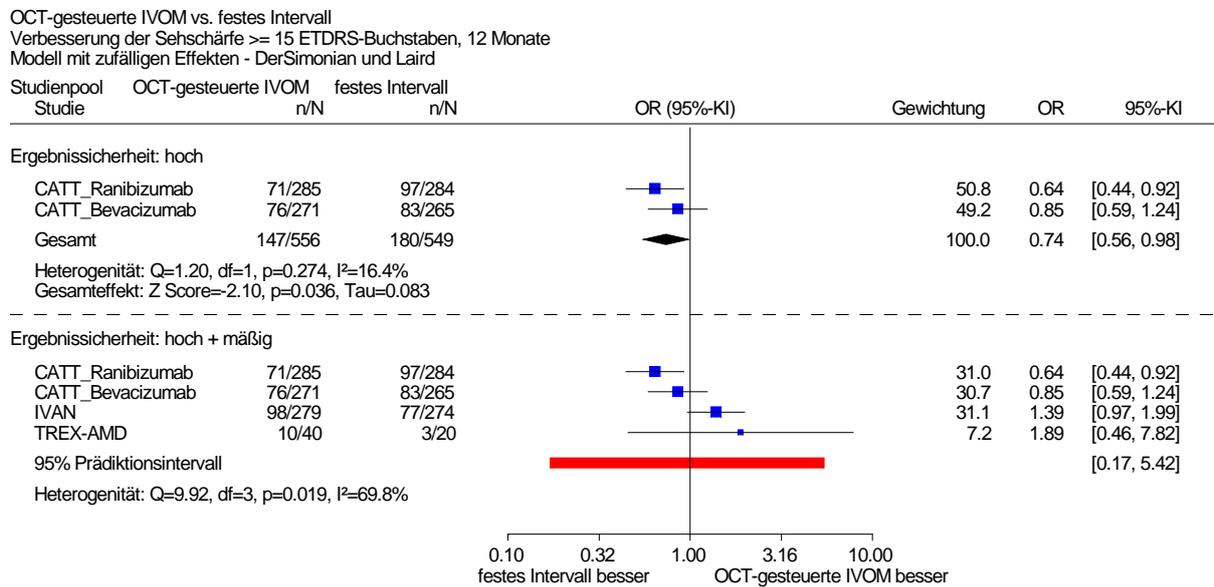


Abbildung 3: Forest Plot für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

In Abbildung 3 ist die Metaanalyse zur Responderanalyse Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben zum Zeitpunkt 12 Monate dargestellt. Die einzige Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (CATT) zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Behandlung in festen Intervallen, wenn die beiden Wirkstoffgruppen Ranibizumab und Bevacizumab in die Metaanalyse eingeschlossen wurden. Bei Berücksichtigung des gesamten Studienpools lag ein nicht gleichgerichtetes Ergebnis vor. Aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse ( $p = 0,019$ ) wurde kein gemeinsamer Effektschätzer dargestellt. Durch Einbezug des gesamten Studienpools wird die ableitbare Aussage für die Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit nicht herabgestuft. Es ergibt sich somit für den Zeitpunkt 12 Monate ein Hinweis für einen Effekt zugunsten der Behandlung in festen Intervallen für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben.

Die Ergebnisse der TREX-AMD-Studie zur Responderanalyse Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben zeigten zum Zeitpunkt 12 Monate keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei numerischem Vorteil für die Behandlung in festen Intervallen (Tabelle 22). Dieses Ergebnis steht nicht im Widerspruch mit den Ergebnissen aus der Metaanalyse zur Responderanalyse Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben.

## OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall

Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben, 24 Monate  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

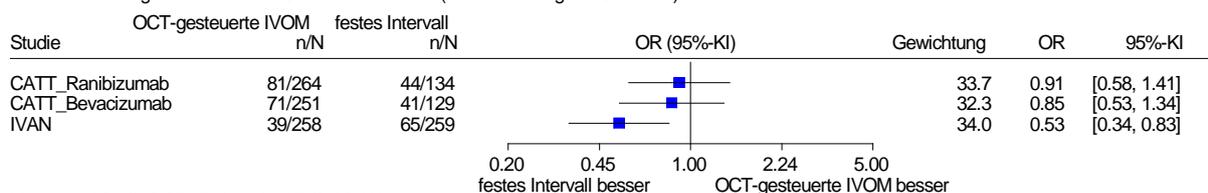


Abbildung 4: Forest Plot für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben, 24 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall

Abbildung 4 zeigt die Metaanalyse zur Responderanalyse Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben zum Zeitpunkt 24 Monate. Nur für die beiden Studien IVAN und CATT liegen Ergebnisse zur Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben zur diesem Zeitpunkt vor. Infolge der Heterogenität ( $p = 0,195$ ) erfolgte keine Darstellung eines gemeinsamen Effektschätzers. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Daher ergibt sich für die Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 24 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt der OCT-gesteuerten IVOM gegenüber einer IVOM in festen monatlichen Intervallen.

Das Ergebnis für die Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 24 Monaten widerspricht nicht den Ergebnissen der Metaanalyse nach 12 Monaten. Die Ergebnisse für die beiden Zeitpunkte gehen in die gleiche Richtung.

### Kontrastsensitivität

Die IVAN Studie berichtete als einzige Studie Ergebnisse zur Kontrastsensitivität nach 12 und 24 Monaten (Tabelle 23).

Tabelle 23: Ergebnisse zum Sehvermögen: Kontrastsensitivität (nAMD)

Studie	Intervention (OCT-gesteuerte IVOM)		Vergleich (festes Intervall)		Intervention vs. Vergleich MD <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	Zeitpunkt der Erhebung	N	MW (SD)	N	
<b>IVAN</b>					
Studienbeginn	302 <sup>a</sup>	26,4 (5,9)	305 <sup>a</sup>	26,1 (6,0)	-
12 Monate	263 <sup>a</sup>	28,4 (5,1)	262 <sup>a</sup>	28,7 (5,1)	-0,55 [-1,22; 0,12]; 0,11 <sup>c</sup>
24 Monate	251 <sup>a</sup>	27,7 (6,3)	253 <sup>a</sup>	28,7 (5,4)	-1,07 [-1,90; -0,25]; 0,011 <sup>c</sup>

a: eigene Berechnung  
 b: Negative Werte zeigen einen Vorteil zugunsten der Vergleichsgruppe.  
 c: Effekt, KI und p-Wert: lineares Regressionsmodell stratifiziert nach Studienzentren  
 IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Für die Kontrastsensitivität zeigte die Auswertung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach 12 Monaten. Nach 24 Monaten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung in festen Intervallen. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' *g*) ergab einen Wert von  $-0,23$  (95 %-KI  $[-0,40; -0,05]$ ). Bei diesem Ergebnis liegt die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls oberhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$ . Daher wird dieser Effekt nicht als klinisch relevant bewertet.

Somit liegt für die Kontrastsensitivität kein Anhaltspunkt für einen Effekt der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen für die beiden Zeitpunkt 12 und 24 Monate vor.

### Nahvisus

Die IVAN Studie berichtete als einzige Studie Ergebnisse zum Nahvisus nach 12 und 24 Monaten (Tabelle 24).

Tabelle 24: Ergebnisse zum Sehvermögen: Nahvisus [ $\log\text{MAR}$ ]<sup>a</sup> (nAMD)

Studie Zeitpunkt der Erhebung	Intervention (OCT- gesteuerte IVOM)		Vergleich (festes Intervall)		Intervention vs. Vergleich GMR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p- Wert
	N	Median (1. Quartil; 3. Quartil)	N	Median (1. Quartil; 3. Quartil)	
<b>IVAN</b>					
<b>Studienbeginn</b>	300 <sup>b</sup>	0,6 (0,4; 0,8)	303 <sup>b</sup>	0,6 (0,4; 0,9)	
<b>12 Monate</b>	258 <sup>b</sup>	0,4 (0,3; 0,7)	260 <sup>b</sup>	0,5 (0,3; 0,8)	0,97 [0,89; 1,06]; 0,53 <sup>d</sup>
<b>24 Monate</b>	249 <sup>b</sup>	0,4 (0,3; 0,8)	250 <sup>b</sup>	0,4 (0,3; 0,8)	0,90 [0,82; 0,99]; 0,040 <sup>d</sup>
a: je größer die Werte, desto schlechter das Ergebnis b: eigene Berechnung c: Werte von $< 1$ zeigen einen Vorteil zugunsten der Vergleichsgruppe. d: Effekt, KI und p-Wert: lineares Regressionsmodell stratifiziert nach Studienzentren GMR: Quotient geometrischer Mittel; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; vs.: versus					

Für den Nahvisus besteht nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Daher liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur IVOM in festen Intervallen vor.

Für den Zeitpunkt 24 Monate zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im linearen Regressionsmodell stratifiziert nach Studienzentren mit insgesamt 7 Strata. Allerdings sind die Mediane in beiden Gruppen zu diesem Zeitpunkt identisch mit identischen Spannweiten. Ein statistisch signifikanter Effekt ist durchaus denkbar, setzt aber starke Zentrumseffekte voraus. Die Autoren gehen nicht auf diesen Umstand ein. Aufgrund des berichteten statistisch signifikanten Effekts wird ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Behandlung mit

festen Intervallen abgeleitet. Die klinische Relevanz des Effekts bleibt aber unklar. Insgesamt deuten die Ergebnisse zum Nahvisus in die gleiche Richtung wie die Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe.

### Vorbehandelte nAMD

Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben

Tabelle 25: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben bei Patienten mit vorbehandelter nAMD

Studie Zeitpunkt, Responsekriterium Intervention Vergleich	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p- Wert
<b>CATT</b>			
<b>12 Monate (Studienmonate 13–24), <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	130	6 (4,6)	k. A.
festes Intervall	134	4 (3,0)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	122	2 (1,7)	k. A.
festes Intervall	129	8 (6,2)	

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio vs.: versus

### Metaanalyse zur Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall

Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben, 12 Mo, Beginn des Behandlungsschemas nach 1 Jahr

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

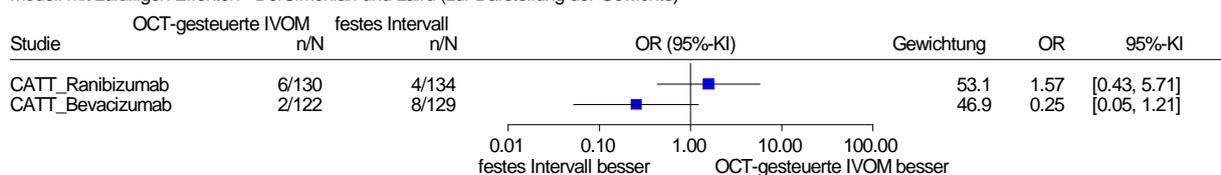


Abbildung 5: Forest Plot für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall, Beginn des Behandlungsschemas nach 1 Jahr.

Abbildung 5 zeigt die Metaanalyse zur Responderanalyse Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben zum Zeitpunkt 12 Monate für das Patientenkollektiv, welches nach dem 1. Studienjahr mit dem Behandlungsschema begonnen hat. Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen aus der CATT-Studie zeigte eine bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,076$ ), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Effektschätzers nicht sinnvoll war. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Somit liegt kein Anhaltspunkt für einen

Nutzen oder Schaden der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen für das Sehvermögen vor für Patienten mit vorbehandelter nAMD.

Tabelle 26: Übersicht über die Effektaussagen zum Sehvermögen (nAMD)

Auswertungszeitpunkt	Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben <sup>a</sup>	Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben	Kontrast-sensitivität <sup>d</sup>	Nahvisus <sup>d</sup>	Gesamt-aussage zum Sehvermögen
<b>Unvorbehandelte nAMD</b>					
12 Monate	↔	↓ <sup>b</sup>	↔	↔	↓
24 Monate	-	↔ <sup>c</sup>	↔	↘ <sup>e</sup>	
<b>Vorbehandelte nAMD<sup>f</sup></b>					
12 Monate	-	↔	-	-	↔
a: Ergebnisse liegen ausschließlich aus der TREX-AMD-Studie vor. b: metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen Ranibizumab und Bevacizumab aus der CATT-Studie, der IVAN-Studie und der TREX-AMD-Studie c: CATT Ranibizumab, CATT Bevacizumab und IVAN, kein gemeinsamer Effektschätzer d: Ergebnisse liegen ausschließlich aus der IVAN-Studie vor. e: Klinische Relevanz ist unklar. f: Ergebnisse liegen ausschließlich aus der CATT-Studie vor. -: keine Daten berichtet ↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Intervention ↓: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Kontrolle ↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Kontrolle ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM ↓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen (höheren) Schaden ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; OCT: optische Kohärenztomografie					

Unter dem Endpunkt Sehvermögen wurden verschiedene Teilendpunkte und Operationalisierungen betrachtet (Tabelle 26). Die Ergebnisse für die Patienten mit unvorbehandelter nAMD wurden separat betrachtet von den Patienten, die in der CATT-Studie eine 1-jährige Vorbehandlung mit monatlicher IVOM erhalten haben.

Für die Patienten mit nicht vorbehandelter nAMD zeigte die Responderanalyse Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 12 Monaten einen Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Behandlung in festen Intervallen. Nach 24 Monaten ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festzustellen, daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM. Die Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben stellt das bevorzugte Responsekriterium dar. Hierfür wurden nur in der TREX-AMD-Studie Ergebnisse berichtet. Da auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied nach 12 Monaten aufgetreten ist, liegt folglich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten

oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM vor. Die Ergebnisse zur Kontrastsensitivität zeigen für 12 und 24 Monate keinen Anhaltspunkt für einen Effekt. Für den Nahvisus liegt ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM nach 12 Monaten vor. Nach 24 Monaten liegt für den Nahvisus ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Behandlung in festen Intervallen vor, wobei die klinische Relevanz unklar ist.

In der Gesamtschau ergibt sich hinsichtlich des Endpunkts Sehvermögen ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur IVOM in festen (monatlichen) Intervallen.

Für die vorbehandelten nAMD-Patienten lagen für den Endpunkt Sehvermögen ausschließlich Ergebnisse für die Responderanalyse Verbesserung  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben zum Zeitpunkt 12 Monate vor. Aufgrund der bedeutsamen Heterogenität konnte kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet werden. Für beide Wirkstoffgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

### A3.3.1.2.1.2 Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen liegen Ergebnisse aus 2 RCTs vor. Die CATT-Studie berichtet Ergebnisse für Augenschmerzen nach 12 Monaten für jeweils beide Behandlungsarme der beiden Wirkstoffgruppen. Die Daten nach 24 Monaten wurden nur zusammenfassend für den Vergleich der beiden Wirkstoffe berichtet. Auf Nachfrage bei den Autoren wurden weitere Ergebnisse zur Verfügung gestellt, allerdings waren diese nicht verwertbar, da die Ergebnisse nicht gemäß der erneuten Rerandomisierung nach einem Jahr berichtet wurden. Die IVAN-Studie berichtet Ergebnisse zu Schmerzen nach 24 Monaten.

### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerzen

Tabelle 27: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerzen: Augenschmerzen (nAMD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
CATT	niedrig	nein	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch <sup>b</sup>
IVAN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>

a: Daten werden nur für den 1-Jahreszeitpunkt, nicht aber für den 2-Jahreszeitpunkt berichtet.  
b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung  
ITT: Intention to treat

## Ergebnisse zu Schmerzen

Es liegen keine Daten für vorbehandelte Patienten vor. Alle im Folgenden berichteten Ergebnisse beziehen sich auf unvorbehandelte Patienten.

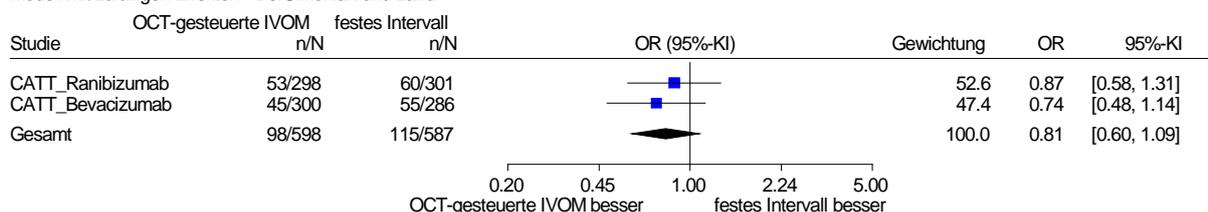
Tabelle 28: Ergebnisse zu Schmerzen: Augenschmerzen<sup>a</sup>: (nAMD)

Studie Zeitpunkt der Erhebung Intervention Vergleich	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p- Wert
<b>CATT</b>			
<b>12 Monate</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	298	53 (17,8)	k. A.
festes Intervall	301	60 (19,9)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	300	45 (15,0)	k. A.
festes Intervall	286	55 (19,2)	
<b>IVAN</b>			
<b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	85 (28,1)	0,85 [0,60; 1,21]; 0,530 <sup>b</sup>
festes Intervall	308	97 (31,5)	
a: Die Ereignisse beziehen sich nur auf das Studienauge			
b: OR, KI: Eigene Berechnung, asymptotisch, p-Wert: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [106]])			
IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio vs.: versus			

In der CATT und IVAN Studie wurden Augenschmerzen als okuläres unerwünschtes Ereignis (UE) berichtet. Die UE wurden gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) erfasst (CATT: Version 10; IVAN: Version 14.1). MedDRA enthält eine Sammlung zu medizinischen Terminologien, die benutzt wird zur Kodierung von Nebenwirkungen. Die MedDRA-Hierarchie gliedert sich in 5 Ebenen, in denen die Nebenwirkungen einem sehr spezifischen bis allgemeinen Begriff (Term) zugeordnet werden.

## Metaanalysen zu Schmerzen

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall  
Augenschmerzen, 12 Monate  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.27$ ,  $df=1$ ,  $p=0.601$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.42,  $p=0.155$ , Tau=0

Abbildung 6: Forest Plot für den Endpunkt Augenschmerzen, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

Abbildung 6 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen aus der CATT-Studie zum Endpunkt Augenschmerzen nach 12 Monaten. Es liegen homogene Ergebnisse mit mäßig qualitativer Ergebnissicherheit vor. Das gepoolte Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Somit liegt nach 12 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Abständen vor.

Für das Auftreten von Augenschmerzen zeigte sich in der IVAN-Studie nach 24 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 28). Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Abständen vor.

Insgesamt liegt für den Endpunkt Schmerz unter Berücksichtigung der Ergebnisse für 12 und 24 Monate kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

### A3.3.1.2.1.3 Fremdkörpergefühl

Für den Endpunkt Fremdkörpergefühl liegen Ergebnisse aus 2 RCTs vor. Die CATT-Studie berichtet Ergebnisse für Augenschmerzen nach 12 Monaten für jeweils beide Behandlungsarme der beiden Wirkstoffgruppen. Die Daten nach 24 Monaten wurden nur zusammenfassend für den Vergleich der beiden Wirkstoffe berichtet. Auf Nachfrage bei den Autoren wurden weitere Ergebnisse zur Verfügung gestellt, allerdings waren diese nicht verwertbar, da die Ergebnisse nicht gemäß der erneuten Rerandomisierung nach einem Jahr berichtet wurden. Die IVAN-Studie berichtet Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl nach 24 Monaten.

**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl**

Tabelle 29: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl (nAMD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
CATT	niedrig	nein	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch <sup>b</sup>
IVAN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>

a: Daten werden nur für den 1-Jahreszeitpunkt, nicht aber für den 2-Jahreszeitpunkt berichtet.  
b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung  
ITT: Intention to treat

**Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl**

Es liegen keine Daten für vorbehandelte Patienten vor. Alle im Folgenden berichteten Ergebnisse beziehen sich auf unvorbehandelte Patienten.

Tabelle 30: Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl<sup>a</sup> (nAMD)

Studie Zeitpunkt der Erhebung Intervention Vergleich	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CATT</b> <b>12 Monate</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	298	22 (7,4)	k. A.
festes Intervall	301	18 (6,0)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	300	20 (6,7)	k. A.
festes Intervall	286	25 (8,7)	
<b>IVAN</b> <b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	2 (0,7)	1,99 [0,21; 19,21]; 0,601 <sup>b</sup>
festes Intervall	308	1 (0,3)	

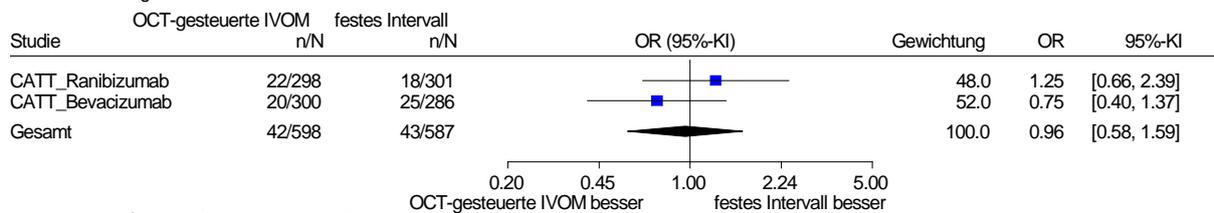
a: Die Ereignisse beziehen sich nur auf das Studienauge  
b: Peto OR, KI: Eigene Berechnung, asymptotisch, p-Wert: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [106])  
IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio vs.: versus

In der CATT und IVAN Studie wurde Fremdkörpergefühl als okuläres unerwünschtes Ereignis (UE) berichtet und gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert (CATT: Version 10; IVAN: Version 14.1).

### Metaanalysen zum Fremdkörpergefühl

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall  
Fremdkörpergefühl, 12 Monate

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=1.31$ ,  $df=1$ ,  $p=0.252$ ,  $I^2=23.7\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.17,  $p=0.865$ , Tau=0.179

Abbildung 7: Forest Plot für den Endpunkt Fremdkörpergefühl, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

Abbildung 7 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen aus der CATT-Studie zum Endpunkt Fremdkörpergefühl nach 12 Monaten. Es liegen homogene Ergebnisse mit mäßig qualitativer Ergebnissicherheit vor. Das gepoolte Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Somit liegt nach 12 Monaten für den Endpunkt Fremdkörpergefühl kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Abständen vor.

Für das Auftreten eines Fremdkörpergefühls zeigte sich in der IVAN-Studie nach 24 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Datenlage ist unzureichend, da das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt das Intervall 0,5 und 2 überdeckt. Es liegt für den Endpunkt Fremdkörpergefühl kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse für 12 und 24 Monate liegt insgesamt für den Endpunkt Fremdkörpergefühl kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

#### A3.3.1.2.1.4 Unerwünschte Ereignisse

In allen RCTs wurden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen berichtet. Die CATT-Studie berichtet Ergebnisse nach 12 Monaten für jeweils beide Behandlungsarme der beiden Wirkstoffgruppen. Die Daten nach 24 Monaten wurden nur zusammenfassend für den Vergleich der beiden Wirkstoffe berichtet. Die Ergebnisse für 24 Monate wurden von den Autoren zur Verfügung gestellt. Diese waren nicht verwertbar, da die Ergebnisse nicht gemäß der erneuten Rerandomisierung nach einem Jahr berichtet wurden. Die IVAN-Studie berichtet

Ergebnisse für die Zeitpunkte 12 Monate und 24 Monate. Für die TREX-AMD liegen nur Ergebnisse nach 12 Monaten vor.

### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 31: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (nAMD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
CATT	niedrig	nein	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	niedrig
IVAN	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
TREX-AMD	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

ITT: Intention to treat  
a: Daten werden nur für den 1-Jahreszeitpunkt, nicht aber für den 2-Jahreszeitpunkt berichtet.

### Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Es liegen keine Daten für vorbehandelte Patienten vor. Alle im Folgenden berichteten Ergebnisse beziehen sich auf unvorbehandelte Patienten.

Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse, die metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse (sofern möglich) und die Ableitung der Effekte.

**Häufige ( $\geq 5\%$ ) okuläre UE**Tabelle 32: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, häufige ( $\geq 5\%$ ) oder relevante okuläre<sup>a</sup> UE

<b>Studie Zeitpunkt der Erhebung Intervention Vergleich</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>häufige (<math>\geq 5\%</math>) okuläre<sup>a</sup> oder relevante UE</b>			
<b>Katarakt</b>			
<b>CATT</b>			
<b>12 Monate</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	298	3 (1,0)	k. A.
festes Intervall	301	6 (2,0)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	300	2 (0,7)	k. A.
festes Intervall	286	4 (1,7)	
<b>TREX-AMD</b>			
<b>12 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	40	4 (10)	k. A.
festes Intervall	20	0 (0)	
<b>häufige (<math>\geq 5\%</math>) okuläre<sup>a</sup> oder relevante UE</b>			
<b>Sehschärfeverminderung</b>			
<b>IVAN</b>			
<b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	17 (5,6)	1,25 [0,61; 2,59]; 0,555 <sup>b</sup>
festes Intervall	308	14 (4,5)	
<b>häufige (<math>\geq 5\%</math>) okuläre<sup>a</sup> oder relevante UE</b>			
<b>subkonjunktivale Blutung</b>			
<b>TREX-AMD</b>			
<b>12 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	40	2 (5)	1,00 [0,09; 11,74]; > 0,999 <sup>b</sup>
festes Intervall	20	1 (5)	
a: Die Ereignisse beziehen sich nur auf das Studienauge			
b: OR, KI: Eigene Berechnung, asymptotisch, p-Wert: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [106])			
IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio vs.: versus			

**SUE**Tabelle 33: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: SUE Gesamtrate, Studienabbruch wegen SUE,  $\geq 1$  schwerwiegendes systemisches Ereignis, Mortalität

<b>Studie</b> <b>Zeitpunkt der Erhebung</b> <b>Intervention</b> <b>Vergleich</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit</b> <b>Ereignissen</b> <b>n (%)</b>	<b>Intervention vs.</b> <b>Vergleich</b> <b>OR [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>SUE Gesamtrate</b>			
<b>CATT</b> <b>12 Monate</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	298	76 (25,5)	k. A.
festes Intervall	301	67 (22,3)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	300	93 (31,0)	k. A.
festes Intervall	286	73 (25,5)	
<b>IVAN</b> <b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	92 (30)	1,27 [0,89; 1,81]; 0,247 <sup>a</sup>
festes Intervall	308	79 (26)	
<b>TREX-AMD</b> <b>12 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	40	5 (13)	k. A.
festes Intervall	20	0 (0)	
<b>Studienabbruch wegen SUE</b>			
<b>IVAN</b> <b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	4 (1) <sup>a</sup>	0,68 [0,19; 2,42]; 0,579 <sup>a</sup>
festes Intervall	308	6 (2) <sup>a</sup>	
<b><math>\geq 1</math> schwerwiegendes systemisches Ereignis</b>			
<b>CATT</b> <b>12 Monate</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	298	61 (20,5)	k. A.
festes Intervall	301	53 (17,6)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	300	77 (25,7)	k. A.
festes Intervall	286	64 (22,4)	
<b>IVAN</b> <b>12 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	37 (12,3)	1,30 [0,77; 2,19]; 0,32
festes Intervall	308	30 (9,7)	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: SUE Gesamtrate, Studienabbruch wegen SUE,  $\geq 1$  schwerwiegendes systemisches Ereignis, Mortalität (Fortsetzung)

<b>Studie</b> <b>Zeitpunkt der Erhebung</b> <b>Intervention</b> <b>Vergleich</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit</b> <b>Ereignissen</b> <b>n (%)</b>	<b>Intervention vs.</b> <b>Vergleich</b> <b>OR [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>IVAN</b>			
<b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	87 (29)	1,28 [0,89; 1,84]; 0,227 <sup>a</sup>
festes Intervall	308	74 (24)	
<b>Mortalität</b>			
<b>CATT</b>			
<b>12 Monate</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	298	5 (1,7)	k. A
festes Intervall	301	4 (1,3)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	300	11 (3,7)	k. A
festes Intervall	286	4 (1,4)	
<b>IVAN</b>			
<b>12 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	6 (2,0)	1,23 [0,37; 4,07]; 0,74
festes Intervall	308	5 (1,6)	
<b>IVAN</b>			
<b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	20 (7)	2,11 [0,97; 4,59]; 0,057 <sup>a</sup>
festes Intervall	308	10 (3)	
a:OR, KI: Eigene Berechnung, asymptotisch, p-Wert: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [106])			
IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio vs.: versus			

**Okuläre SUE**

Tabelle 34: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Okuläre SUE

<b>Studie</b> <b>Zeitpunkt der Erhebung</b> <b>Intervention</b> <b>Vergleich</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit</b> <b>Ereignissen</b> <b>n (%)</b>	<b>Intervention vs.</b> <b>Vergleich</b> <b>OR [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>Okuläre SUE</b> <b>≥ 1 okuläres Ereignis</b>			
<b>IVAN</b> <b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	8 (3)	1,37 [0,47; 4,00]; 0,601 <sup>a</sup>
festes Intervall	308	6 (2)	
<b>Okuläres SUE</b> <b>Endophthalmitis</b>			
<b>CATT</b> <b>12 Monate</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	298	0 (0)	k. A.
festes Intervall	301	2 (0,7)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	300	0 (0)	k. A.
festes Intervall	286	4 (1,4)	
<b>TREX-AMD</b> <b>12 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	40	0 (0)	k. A.
festes Intervall	20	0 (0)	
<b>Okuläres SUE</b> <b>Uveitis, Skleritis<sup>e</sup></b>			
<b>CATT</b> <b>12 Monate</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	298	0 (0)	k. A.
festes Intervall	301	1 (0,3)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	300	2 (0,7)	k. A.
festes Intervall	286	1 (0,3)	
<b>IVAN</b> <b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	0 (0)	0,34 [0,01; 8,35]; 0,515 <sup>a</sup>
festes Intervall	308	1 (0)	

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Okuläre SUE (Fortsetzung)

Studie Zeitpunkt der Erhebung Intervention Vergleich	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Okuläres SUE</b>			
<b>Riss des retinalen Pigmentepithels</b>			
<b>IVAN</b>			
<b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	2 (1)	1,02 [0,14; 7,28]; > 0,999 <sup>b</sup>
festes Intervall	308	2 (1)	
<b>TREX-AMD</b>			
<b>12 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	40	1 (3)	1,56 [0,06; 39,95]; 0,595 <sup>a</sup>
festes Intervall	20	0 (0)	
<b>Okuläres SUE</b>			
<b>Netzhautblutung</b>			
<b>CATT</b>			
<b>12 Monate</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	298	6 (2,0)	k. A.
festes Intervall	301	4 (1,3)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	300	12 (4,0)	k. A.
festes Intervall	286	7 (2,4)	
<b>IVAN</b>			
<b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	1 (0)	3,07 [0,12; 75,65]; 0,369 <sup>a</sup>
festes Intervall	308	0 (0)	
a:OR, KI: Eigene Berechnung, asymptotisch, p-Wert: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [106])			
b: Peto OR, KI: Eigene Berechnung, asymptotisch, p-Wert: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [106])			
c: Da keine Ereignisse auftraten, kann das OR nicht geschätzt werden.			
d: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [106])			
e: In der CATT-Studie wird die Skleritis mit der Uveitis zusammen berichtet			
IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio vs.: versus			

In den Studien wurden weitere okuläre SUE berichtet (Pseudoendophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Amaurosis fugax, Blindheit, Diplopie, Keratitis, retinaler Venenverschluss). Diese traten aber über alle Studien und Zeitpunkte hinweg bei weniger als 5 Patienten auf, daher wird auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet.

## Metaanalyse zu unerwünschten Ereignissen

### häufige ( $\geq 5\%$ ) okuläre UE

#### Katarakt

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall

Katarakt, 12 Monate

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

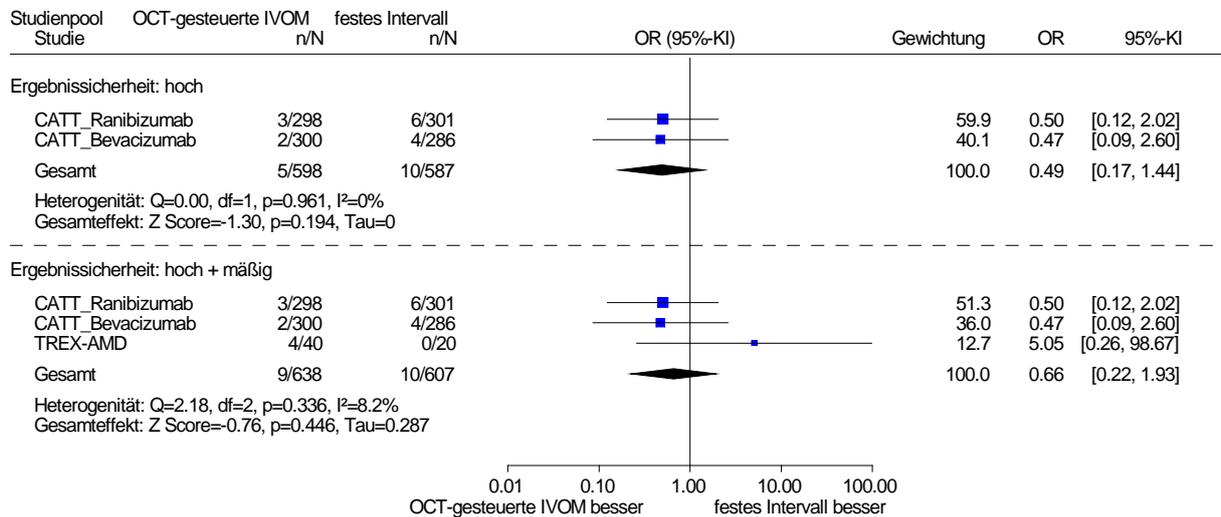


Abbildung 8: Forest Plot für den Endpunkt Katarakt, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

Für das häufige okuläre UE Katarakt werden Ergebnisse in den Studien CATT und TREX-AMD nach 12 Monaten berichtet. Die CATT-Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt, wenn die beiden Wirkstoffgruppen Ranibizumab und Bevacizumab in die Metaanalyse zur Katarakt eingeschlossen wurden (Abbildung 8). Bei Betrachtung des gesamten Studienpools liegt ein homogenes Ergebnis vor. Der gemeinsame Effektschätzer war nicht statistisch signifikant.

Für den Zeitpunkt 24 Monate lagen keine Daten vor.

Es ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen nach 12 Monaten für das Auftreten einer Katarakt.

#### Sehschärfeverminderung

Für das häufige okuläre UE Sehschärfeverminderung liegen nur Ergebnisse in der IVAN-Studie zum Zeitpunkt 24 Monate vor. Dieses okuläre UE wurde nicht unter dem Endpunkt Sehvermögen betrachtet, da eine Responderanalyse für die Sehschärfe vorhanden war. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Sehschärfeverminderung. Somit liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor. Das Ergebnis für das okuläre UE

Sehschärferminderung stützt das Ergebnis der Responderanalyse zu 24 Monaten (A3.3.1.2.1.1).

### *Subkonjunktivale Blutung*

Subkonjunktivale Blutung wurden nur in der TREX-AMD-Studie berichtet. Innerhalb von 12 Monaten waren die Patienten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig (5 %) betroffen. Es ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

### *SUE Gesamtrate*

Die SUE Gesamtrate wurde in allen 3 Studien berichtet. Für den Zeitpunkt 12 Monate liegen Ergebnisse aus der CATT und TREX-AMD Studie vor. Für 24 Monate sind Ergebnisse aus der IVAN-Studie vorhanden.

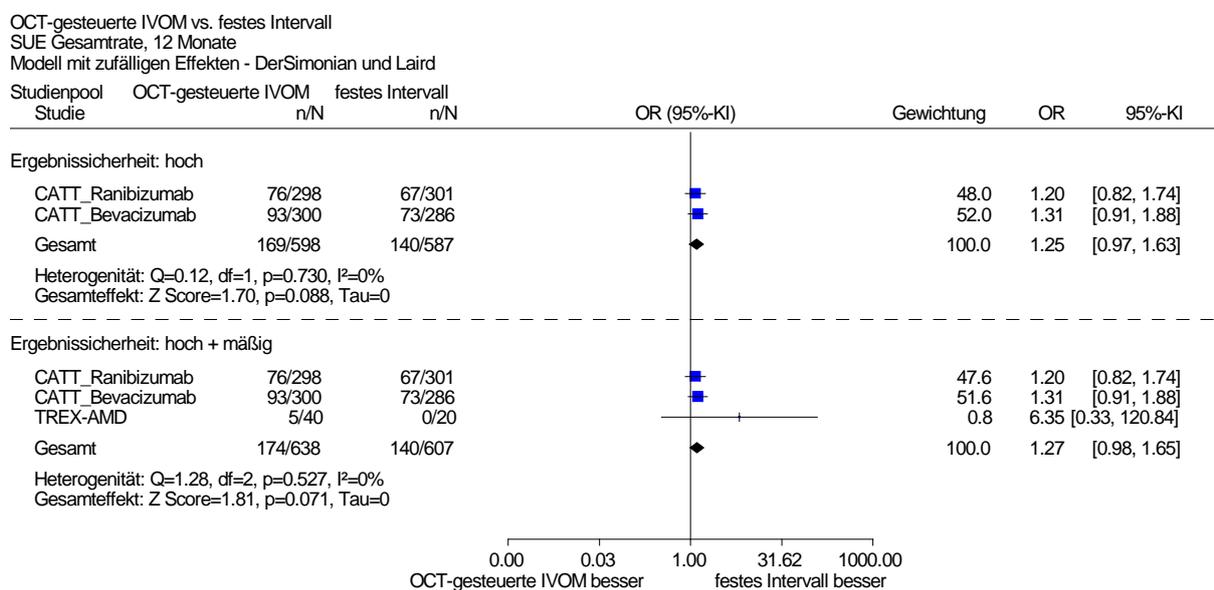


Abbildung 9: Forest Plot für den Endpunkt SUE Gesamtrate, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

Aus 2 Studien lagen Daten vor, die in der Metaanalyse zur SUE Gesamtrate zum Zeitpunkt 12 Monate berücksichtigt werden konnten (Abbildung 9). Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen aus der CATT-Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt. Wenn die TREX-AMD-Studie mit mäßig qualitativer Ergebnissicherheit mit berücksichtigt wird, ist der gemeinsame Effekt ebenfalls nicht statistisch signifikant. Damit liegt zum Zeitpunkt 12 Monate kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen für die Gesamtrate der SUE vor.

Die Ergebnisse aus der IVAN-Studie zum Zeitpunkt 24 Monate (Tabelle 33) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (OR 1,27;

95 %-KI [0,89; 1,81];  $p = 0,247$ ). Somit liegt für diesen Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen für die Gesamtrate der SUE vor.

### **Studienabbruch wegen SUE, $\geq 1$ okuläres SUE**

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen SUE und  $\geq 1$  okuläres SUE lagen nur Daten aus der IVAN-Studie zum Zeitpunkt 24 Monate vor (Tabelle 33). In dieser Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Anteil der Studienabbrecher wegen SUE (OR 0,68; 95 %-KI [0,19; 2,42];  $p = 0,579$ ) und im Anteil der Patienten, bei denen mehr als ein okuläres SUE aufgetreten war (OR 1,37; 95 %-KI [0,47; 4,00];  $p = 0,601$ ). Daher liegt für den Zeitpunkt 24 Monate kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

### **okuläre SUE**

#### *Endophthalmitis*

Für das okuläre SUE Endophthalmitis berichteten die CATT und die TREX-AMD Ergebnisse zum Zeitpunkt 12 Monate.

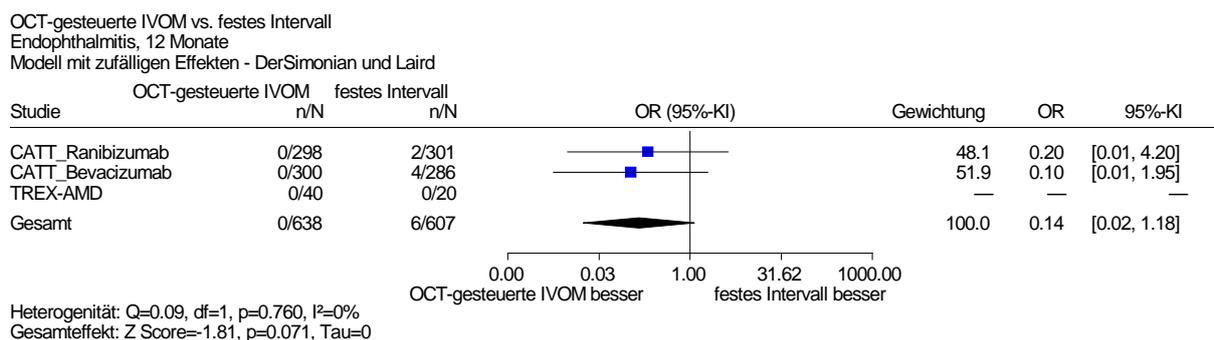


Abbildung 10: Forest Plot für den Endpunkt Endophthalmitis, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen aus der CATT-Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt. In der TREX-AMD-Studie sind innerhalb von 12 Monaten in beiden Gruppen keine Fälle von Endophthalmitis aufgetreten.

#### *Uveitis*

Ergebnisse zum okulären SUE Uveitis werden in der CATT-Studie für den Zeitpunkt 12 Monate und in der IVAN-Studie zum Zeitpunkt 24 Monate berichtet. In der CATT-Studie werden die Uveitis und die Skleritis Fälle zusammen berichtet.

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall

Uveitis, 12 Monate

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

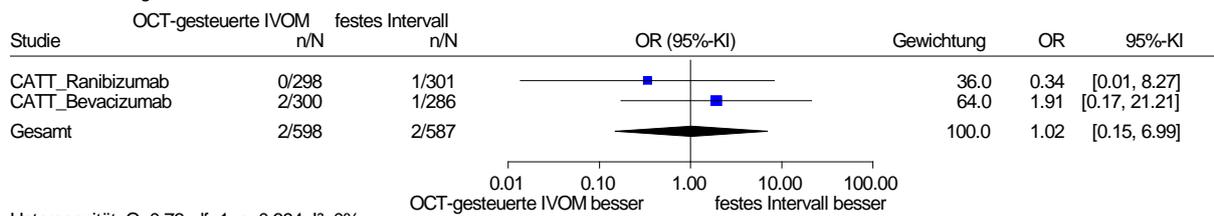


Abbildung 11: Forest Plot für den Endpunkt Uveitis, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen aus der CATT-Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte für das Auftreten einer Uveitis nach 12 Monaten keinen statistisch signifikanten Effekt (Abbildung 11). Für den Zeitpunkt 24 Monate lag ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

### Netzhautblutung

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall

Netzhautblutung, 12 Monate

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

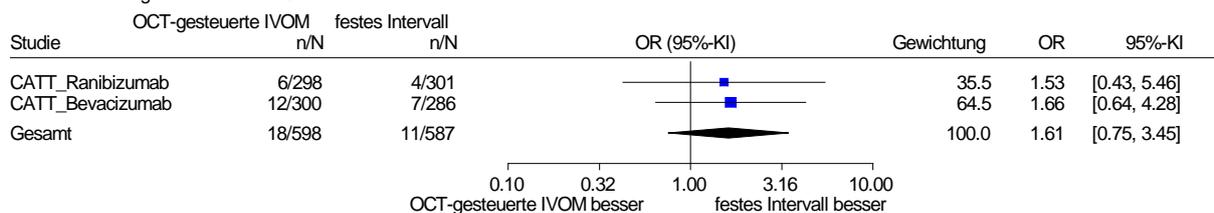


Abbildung 12: Forest Plot für den Endpunkt Netzhautblutung, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen aus der CATT-Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte für das Auftreten einer Netzhautblutung nach 12 Monaten keinen statistisch signifikanten Effekt (Abbildung 12). Für den Zeitpunkt 24 Monate lag ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

### Riss des retinalen Pigmentepithels

Für das okuläre SUE Riss des retinalen Pigmentepithels wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 12 Monate von der TREX-AMD-Studie berichtet und zum Zeitpunkt 24 Monate von der IVAN-Studie. Für beide Zeitpunkte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Somit liegt insgesamt für alle okulären SUE, die in den 3 Studien CATT, IVAN und TREX-AMD zu einem der beiden Zeitpunkte aufgetreten sind kein Anhaltspunkt für einen Effekt

zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

### **$\geq 1$ schwerwiegendes systemisches Ereignis**

In den beiden Studien CATT und IVAN liegen Daten zum Endpunkt  $\geq 1$  schwerwiegendes systemisches Ereignis vor.

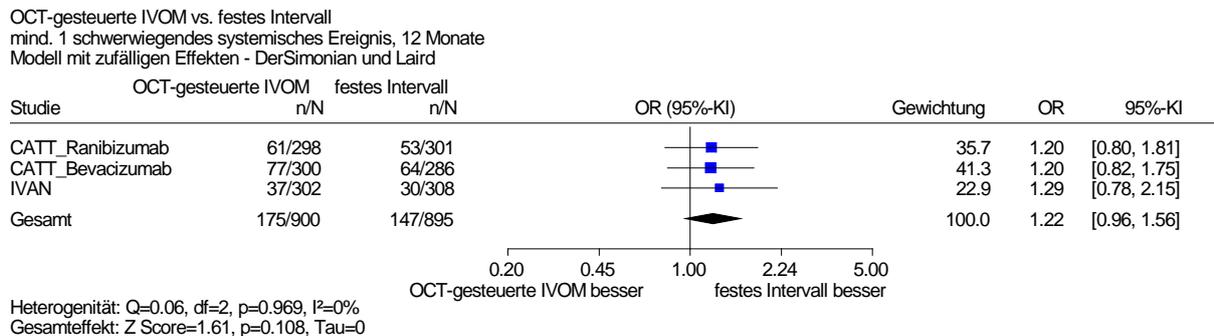


Abbildung 13: Forest Plot für den Endpunkt mind. 1 schwerwiegendes systemisches Ereignis, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

Abbildung 13 zeigt die Metaanalyse für das Auftreten von mindestens einem schwerwiegenden systemischen Ereignis zum Zeitpunkt 12 Monate. Die Studien CATT und IVAN, die beide eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufweisen zeigen ein homogenes Ergebnis. Der gemeinsame Effektschätzer ist nicht statistisch signifikant. Daher liegt für den Zeitpunkt 12 Monate kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen für das Auftreten von  $\geq 1$  schwerwiegenden systemischen Ereignis vor.

Die Ergebnisse aus der IVAN Studie zum Zeitpunkt 24 Monate (Tabelle 33) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (OR 1,28; 95 %-KI [0,89; 1,84];  $p = 0,227$ ). Somit liegt zum Zeitpunkt 24 Monate kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen für die schwerwiegenden systemischen Ereignisse vor.

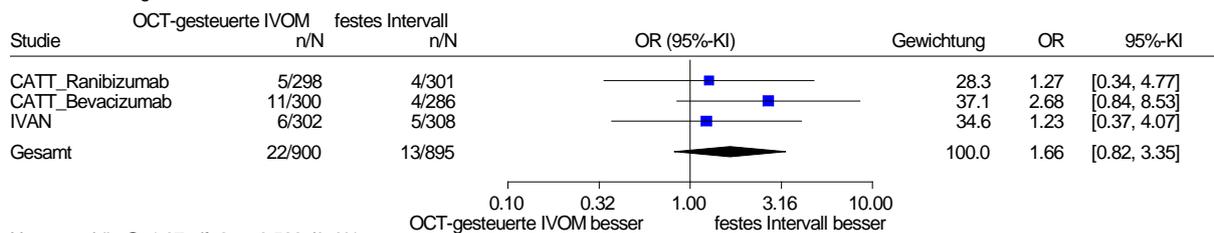
### **Mortalität**

In den beiden Studien CATT und IVAN werden Daten zur Mortalität berichtet.

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall

Mortalität, 12 Monate

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=1.07$ ,  $df=2$ ,  $p=0.586$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.40,  $p=0.160$ , Tau=0

Abbildung 14: Forest Plot für den Endpunkt Mortalität, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

Abbildung 14 zeigt die Metaanalyse für die Mortalität nach 12 Monaten. Die Studien CATT und IVAN mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigen ein homogenes Ergebnis. Der gemeinsame Effektschätzer ist nicht statistisch signifikant. Daher liegt für die Mortalität zum Zeitpunkt 12 Monate kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

Die Ergebnisse aus der IVAN-Studie zum Zeitpunkt 24 Monate (Tabelle 33) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (OR 2,11; 95 %-KI [0,97; 4,59];  $p = 0,057$ ). Somit liegt für den Endpunkt Mortalität zum Zeitpunkt 24 Monate kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

Tabelle 35: Übersicht über die Effektaussagen zu den unerwünschten Ereignissen (nAMD)

Auswertungszeitpunkt	Häufige <sup>a</sup> okuläre <sup>b</sup> UE			SUE Gesamtrate	Studienabbruch wegen SUE	≥ 1 okuläres <sup>b</sup> Ereignis	Okuläre SUE	≥ 1 schwerwiegendes systemisches Ereignis	Mortalität	Gesamtaussage zu unerwünschten Ereignissen
	Katarakt	Sehschärfeverminderung	Subkonjunktivale Blutung							
12 Monate	↔ <sup>c</sup>	-	↔ <sup>e</sup>	↔ <sup>c</sup>	-	-	↔ <sup>g</sup>	↔ <sup>f</sup>	↔ <sup>f</sup>	↔
24 Monate	-	↔ <sup>d</sup>	-	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>g</sup>	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	

a: ≥ 5 % in einem Studienarm  
 b: okuläre Ereignisse beziehen sich nur auf das Studienauge.  
 c: metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen Ranibizumab und Bevacizumab aus der CATT-Studie und der TREX-AMD-Studie  
 d: Ergebnisse liegen ausschließlich aus der IVAN-Studie vor  
 e: Ergebnisse liegen ausschließlich aus der TREX-AMD-Studie vor  
 f: metaanalytische Zusammenfassung CATT Ranibizumab, CATT Bevacizumab und IVAN  
 g: Ergebnisse wurden von allen 3 RCTs (CATT, IVAN, TREX-AMD) berichtet. Nicht alle Studien berichteten Ergebnisse zu allen einzelnen okulären SUE für beide Zeitpunkte  
 -: keine Daten berichtet  
 ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der OCT-gesteuerten IVOM  
 ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg  
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

In der Gesamtschau (Tabelle 35) der unerwünschten Ereignisse ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

### A3.3.1.2.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: MacDQoL (nAMD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
IVAN	niedrig	nein	nein <sup>a,b</sup>	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
a: für die Auswertung nach einem Jahr zu hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 30 %) b: für die Auswertung nach 2 Jahren hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) c: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ITT: Intention to treat						

#### Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Es liegen keine Daten für vorbehandelte Patienten vor. Alle im Folgenden berichteten Ergebnisse beziehen sich auf unvorbehandelte Patienten.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden ausschließlich in der IVAN-Studie berichtet für die Zeitpunkte 12 und 24 Monate. Nur die Daten nach 24 Monaten konnten für den Bericht ausgewertet werden.

Tabelle 37: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: MacDQoL<sup>a</sup> (nAMD)

Studie Zeitpunkt der Erhebung	Intervention (OCT-gesteuerte IVOM)		Vergleich (festes Intervall)		Intervention vs. Vergleich GMR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	N	Median (1. Quartil; 3. Quartil)	N	Median (1. Quartil; 3. Quartil)	
<b>IVAN</b>					
<b>Studienbeginn</b>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-
<b>12 Monate</b>	Daten nicht verwertbar <sup>c</sup>				
<b>24 Monate</b>	222 <sup>d</sup>	-1,59 (-3,00; -0,41)	212 <sup>d</sup>	-1,27 (-2,70; -0,32)	0,95 [0,70; 1,28]; 0,73 <sup>e</sup>
a: Score Range: -9 (maximal negativer Wert) bis 3 (maximaler positiver Effekt) b: Werte von < 1 zeigen einen Vorteil zugunsten der Vergleichsgruppe. c: Großer Anteil (> 30 %) nicht berücksichtigter Patienten in der Auswertung. d: eigene Berechnung e: Effekt, KI und p-Wert: lineares Regressionsmodell stratifiziert nach Studienzentren GMR: Quotient geometrischer Mittel; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; vs.: versus					

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich in der IVAN-Studie nach 24 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Es liegt für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen vor.

### A3.3.1.2.1.6 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Zur Erfassung des interventions- und erkrankungsbedingten Aufwands wurden allein die Daten berücksichtigt, die sich auf die Anzahl der intravitrealen Injektionen bezogen.

Aus allen RCTs lagen Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen vor.

Tabelle 38: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (nAMD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
CATT	niedrig	nein	ja <sup>a</sup> / nein <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig <sup>a</sup> / hoch <sup>b</sup>
IVAN	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
TREX-AMD	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

a: für die Auswertung nach 1 Jahr für alle Vergleiche und für die Auswertung nach 2 Jahren für die Vergleiche „Ranibizumab beide Jahre festes Intervall“ versus „Ranibizumab im 1. Jahr festes Intervall, im 2. Jahr OCT-gesteuert“ und „Bevacizumab beide Jahre festes Intervall“ versus „Bevacizumab im 1. Jahr festes Intervall, im 2. Jahr OCT-gesteuert“

b: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 Prozentpunkte) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) für die Auswertung nach 2 Jahren für die Vergleiche „Ranibizumab beide Jahre festes Intervall“ versus „Ranibizumab beide Jahre OCT-gesteuert“ und „Bevacizumab beide Jahre festes Intervall“ versus „Bevacizumab beide Jahre OCT-gesteuert“

ITT: Intention to treat; OCT: optische Kohärenztomografie

#### Ergebnisse zum Interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Für diesen Endpunkt liegen aus der CATT-Studie Ergebnisse für 2 Patientenkollektive vor. Zuerst werden die Ergebnisse aus allen 3 RCTs für die Patienten mit unvorbehandelter nAMD berichtet. Anschließend werden die Ergebnisse für das vorbehandelte Patientenkollektiv aus der CATT-Studie dargestellt, welche das Behandlungsschema erst nach einem Jahr begonnen hat und zuvor eine monatliche IVOM erhalten hat.

**Unvorbehandelte nAMD**

Tabelle 39: Ergebnisse zur Anzahl zum Interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen bei unvorbehandelter nAMD

<b>Studie</b> <b>Zeitpunkt der Erhebung</b> <b>Intervention</b> <b>Vergleich</b>	<b>N</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Intervention vs. Vergleich</b> <b>MD [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>CATT</b>			
<b>12 Monate</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	285	6,9 (3,0)	k. A.
festes Intervall	284	11,7 (1,5)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	271	7,7 (3,5)	k. A.
festes Intervall	265	11,9 (1,2)	
<b>CATT</b>			
<b>24 Monate</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	264	12,6 (6,6)	k. A.
festes Intervall	134	22,4 (3,9)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	251	14,1 (7,0)	k. A.
festes Intervall	129	23,4 (2,8)	
<b>IVAN</b>			
<b>12 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	7 (6; 9) <sup>a</sup>	k. A.
festes Intervall	308	12 (11; 12) <sup>a</sup>	
<b>IVAN</b>			
<b>24 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	302	13 (8; 17) <sup>a</sup>	k. A.
festes Intervall	308	23 (21; 24) <sup>a</sup>	
<b>TREX-AMD</b>			
<b>12 Monate</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	40	10,1 (k. A.)	k. A.; < 0,001
festes Intervall	20	13 (k. A.)	
a: Median (1. Quartil; 3. Quartil)			
IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; vs.: versus			

**Metaanalyse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen**

Im Folgenden werden die beiden Metaanalysen für die unvorbehandelten Patienten für die beiden Zeitpunkte 12 und 24 Monate dargestellt und im Anschluss die Ableitung der Effekte.

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall  
Anzahl der intravitrealen Injektionen, 12 Monate  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

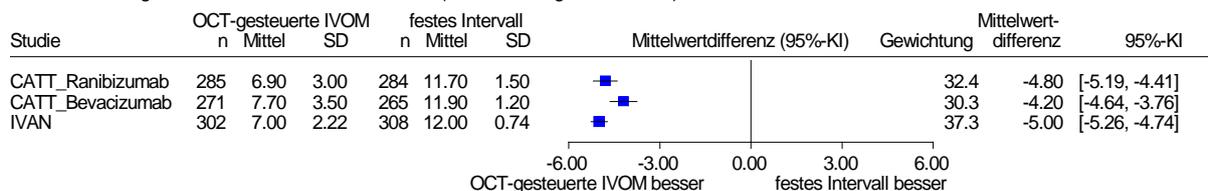


Abbildung 15: Forest Plot für den Endpunkt Anzahl der intravitrealen Injektionen, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

In die Metaanalyse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen (Abbildung 15) wurden Ergebnisse aus 2 Studien (CATT und IVAN) mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit eingeschlossen. Für die TREX-AMD-Studie konnte aufgrund fehlender Angaben kein Streuungsparameter extrahiert oder geschätzt werden. Aufgrund bedeutsamer Heterogenität ( $p < 0,01$ ) wurde kein gemeinsamer Effektschätzer dargestellt. Die Studien weisen statistisch signifikante Effekte auf. Die Effekte sind deutlich gleichgerichtet. Das Ergebnis der TREX-AMD-Studie widerspricht den Effekten nicht. Somit ergibt sich für die Anzahl der intravitrealen Injektionen nach 12 Monaten ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall  
Anzahl der intravitrealen Injektionen, 24 Monate  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

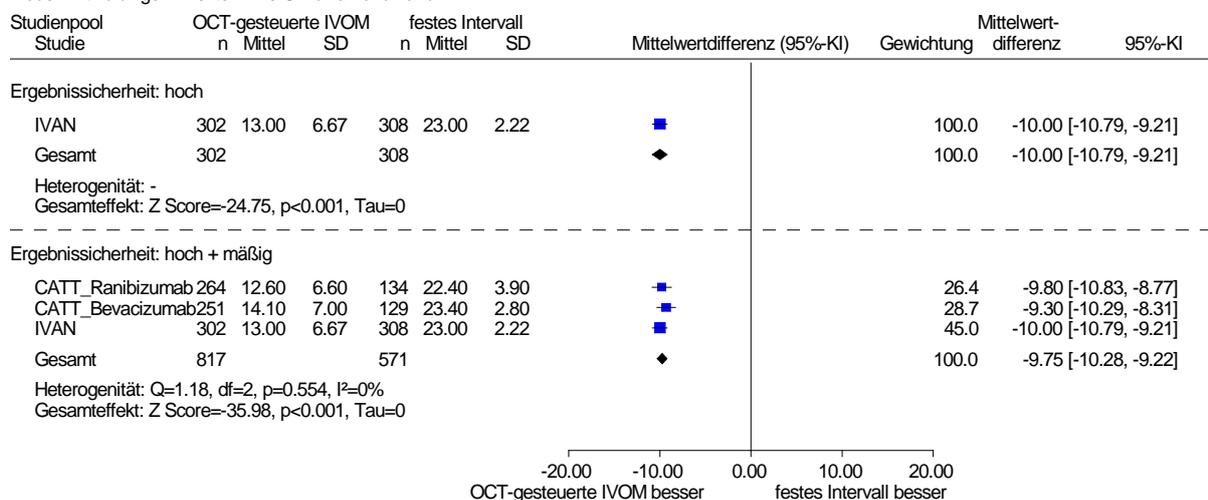


Abbildung 16: Forest Plot für den Endpunkt Anzahl der intravitrealen Injektionen, 24 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall.

Nur die beiden Studien IVAN und CATT berichten Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen für 24 Monate. Die IVAN-Studie zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der OCT-Steuerung (siehe Abbildung 16). Bei Betrachtung des gesamten Studienpools war der gepoolte Gesamteffekt ebenfalls statistisch signifikant. Daher ergibt

sich für die Anzahl der intravitrealen Injektionen nach 24 Monaten ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

In der Gesamtschau lässt sich erkennen, dass die Anzahl der intravitrealen Injektionen in den ersten 12 Monaten und auch den weiteren 12 Monaten in fast gleicher Weise reduziert wird – nämlich um jeweils etwa 5 Injektionen. Dies entspricht einer Reduktion um etwa 40 %. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich des Interventions- und erkrankungsbedingten Aufwands ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

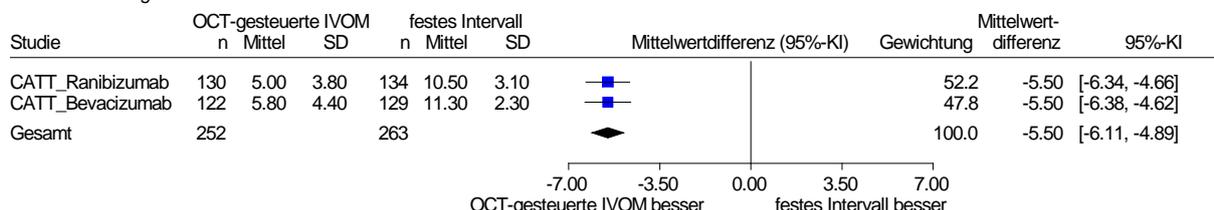
### Vorbehandelte nAMD

Tabelle 40: Ergebnisse zur Anzahl zum Interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen bei vorbehandelter nAMD

Studie Zeitpunkt der Erhebung Intervention Vergleich	N	MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>CATT</b>			
<b>12 Monate (Studienmonate 13-24)</b>			
<b>CATT Ranibizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	130	5,0 (3,8)	k. A.
festes Intervall	134	10,5 (3,1)	
<b>CATT Bevacizumab</b>			
OCT-gesteuerte IVOM	122	5,8 (4,4)	k. A.
festes Intervall	129	11,3 (2,3)	
IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; vs.: versus			

### Metaanalyse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen bei vorbehandelter nAMD

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall  
Anzahl der intravitrealen Injektionen, 12 Monate, Beginn des Behandlungsschemas nach 1 Jahr  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-17.80,  $p<0.001$ , Tau=0

Abbildung 17: Forest Plot für den Endpunkt Anzahl der intravitrealen Injektionen, 12 Monate, OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall, Beginn des Behandlungsschemas nach 1 Jahr.

Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Wirkstoffgruppen aus der CATT-Studie für die Patienten, bei denen sich erst im zweiten Jahr die Behandlungsschemata

unterscheiden, zeigte einen statistisch signifikanten Gesamteffekt (Abbildung 17). Infolge der hohen qualitativen Ergebnissicherheit ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur Behandlung in festen Intervallen.

#### **A3.3.1.2.1.7 Sensitivitätsanalysen**

Es wurden für keinen Endpunkt Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### **A3.3.1.2.1.8 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Subgruppenmerkmale (wie Geschlecht, Alter, Typ des OCT-Verfahrens, Therapieschema der IVOM, Fähigkeit der Selbstwahrnehmung des Sehvermögens) und andere Effektmodifikatoren wurden nicht untersucht, da in den Studien selbst keine nach Subgruppen getrennte Daten vorlagen.

#### **A3.3.1.2.2 Studien zum Vergleich Sehschärfe + OCT-Steuerung versus Sehschärfe-Steuerung**

Im Folgenden werden für jeden verfügbaren patientenrelevanten Endpunkt die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die daraus abgeleitete Ergebnissicherheit dargestellt. Zudem erfolgt eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

Die Studiendauer der OCTAVE-Studie war ursprünglich mit 24 Monaten angesetzt (730 Tage). Die Rekrutierung wurde wie geplant umgesetzt. Allerdings wurden aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs die Patienten unterschiedlich lange in der Studie beobachtet. Die minimale Beobachtungsdauer lag bei 6 Tagen für Sehschärfe + OCT-gesteuerte Gruppe und bei 43 Tagen für die sehschärfegesteuerte Gruppe. Im Vergleich dazu betrug die maximale Beobachtungsdauer 581 Tage in der Gruppe mit OCT im Vergleich zu 608 Tagen in der Gruppe ohne OCT. Die mittlere Beobachtungsdauer des Studienauges lag bei 332 Tagen in der Gruppe mit Sehschärfe + OCT-Steuerung und bei 341 Tagen für die Gruppe der sehschärfegesteuerten Behandlung. Für die patientenrelevanten Endpunkte waren daher je nach Auswertungszeitpunkt Daten unterschiedlich vieler Patienten verfügbar.

### A3.3.1.2.2.1 Sehvermögen

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen

Tabelle 41: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (nAMD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
OCTAVE	<i>niedrig</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>niedrig</i>
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers.</i>						
ITT: Intention to treat						

#### Ergebnisse zum Sehvermögen

Tabelle 42: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (nAMD)

Studie Zeitpunkt der Erhebung Response-kriterium	Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM		Sehschärfegesteuerte IVOM		Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b>OCTAVE</b> <b>12 Monate</b>					
Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben	154	74 (48,1)	151	56 (37,1)	1,57 [0,99; 2,48]; 0,055
<i>Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.</i>					
<i>a: eigene Berechnung, asymptotisch</i>					
<i>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [106])</i>					
<i>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe;</i>					
<i>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio vs.: versus</i>					

Zur Sehschärfe lagen in der OCTAVE-Studie Ergebnisse zu mehreren Operationalisierungen vor. Für die Nutzenbewertung wurde die Responderanalyse mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben betrachtet.

Die OCTAVE-Studie berichtet Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe nach 12 Monaten. Durch den frühzeitigen Studienabbruch wurden die Patienten unterschiedlich lange

beobachtet, daher lagen nicht für alle randomisierten Patienten Daten nach 12 Monaten vor. In der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Interventionsgruppe konnten von den ursprünglich 336 Patienten Daten von 154 Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden. In der Vergleichsgruppe lagen von den 335 Patienten Daten von 151 Patienten für die Auswertung vor. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der fehlenden Patienten zu diesem Zeitpunkt auf den frühzeitigen Studienabbruch zurückzuführen sind und dieser sich in beiden Gruppen gleich auswirkt und somit keinen Einfluss hat auf den Effekt des patientenrelevanten Endpunkts.

Die Auswertung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Sehvermögen liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Behandlung im Vergleich zu einer sehschärfegesteuerten Behandlung vor.

### A3.3.1.2.2 Schmerzen

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerzen

Tabelle 43: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerzen: Augenschmerzen (PT, MedDRA Version 18.1) (nAMD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
OCTAVE	<i>niedrig</i>	<i>unklar<sup>a</sup></i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>hoch<sup>b</sup></i>
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers.</i></p> <p>a: unklar, ob Verblindung in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit gewährleistet war für diesen Endpunkt</p> <p>b: Da die Verblindung für einen subjektiven Endpunkt unklar ist, muss hier von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.</p> <p>ITT: Intention to treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); PT: Preferred Term</p>						

## Ergebnisse zu Schmerzen

Tabelle 44: Ergebnisse zu Schmerzen: Augenschmerzen (PT, MedDRA Version 18.1) (nAMD)

Studie	Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM		Sehschärfegesteuerte IVOM		Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b><i>OCTAVE</i></b>					
Augenschmerzen	336	9 (2,7)	334	10 (3,0)	0,89 [0,36; 2,22] <sup>a</sup> ; 0,871 <sup>b</sup>

*Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie*  
a: eigene Berechnung, asymptotisch  
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [106])  
IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; vs.: versus

In der OCTAVE-Studie wurden Augenschmerzen als okuläres unerwünschtes Ereignis (UE) berichtet. Die Auswertung der UE erfolgte in der Studie auf Basis des Preferred Terms (PT) gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.1. Der PT befindet sich auf der zweiten Ebene der MedDRA-Hierarchie. Ein PT ist ein abgrenzbarer Deskriptor für zum Beispiel ein Symptom, ein Zeichen, eine Erkrankung oder eine Untersuchung.

Für die Auswertung wurde keine Nachbeobachtungsdauer festgelegt und es wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Injektion erhalten haben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es liegt für den Endpunkt Schmerzen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Sehschärfe + OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zu einer sehschärfegesteuerten IVOM vor. Die Datenlage ist unzureichend, da das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt das Intervall 0,5 und 2 überdeckt.

### A3.3.1.2.2.3 Fremdkörpergefühl

Zum Fremdkörpergefühl wurden in der OCTAVE-Studie keine Daten berichtet.

### A3.3.1.2.2.4 Unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dargestellt (Tabelle 45). Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse (Tabelle 46). Anschließend werden die Effekte für die einzelnen Ereignisse sowie die Gesamtnutzensaussage für den Endpunkt veranschaulicht (Tabelle 47).

**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 45: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (nAMD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
OCTAVE	niedrig	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig

*Kursiv* gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.  
a: unklar, ob Verblindung in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit gewährleistet war für diesen Endpunkt  
ITT: Intention to treat

**Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 46: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (nAMD)

Studie Unerwünschte Ereignisse	Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM		Sehschärfe- gesteuerte IVOM		Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)	
<b>OCTAVE</b>					
UE					
häufige okuläre <sup>c</sup> UE (≥ 2 %)					
Bindehautblutung	336	10 (3,0)	334	19 (5,7)	0,51 [0,23; 1,11]; 0,097
trockenes Auge	336	7 (2,1)	334	10 (3,0)	0,69 [0,26; 1,83]; 0,533
Mouches volantes	336	8 (2,4)	334	6 (1,8)	1,33 [0,46; 3,89]; 0,683
Sehschärfe- verminderung	336	1 (0,3)	334	7 (2,1)	0,14 [0,02; 1,14]; 0,034 <sup>f</sup>
Therapieabbruch wegen UE	336	9 (2,7)	334	2 (0,6)	4,57 [0,98; 21,31]; 0,038 <sup>f</sup>
Therapieabbruch wegen okulärer UE	336	1 (0,3)	334	1 (0,3)	0,99 [0,06; 15,93] <sup>d</sup> ; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (nAMD) (Fortsetzung)

Studie Unerwünschte Ereignisse	Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM		Sehschärfe- gesteuerte IVOM		Intervention vs. Vergleich  OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)	
SUE					
Gesamtrate	336	45 (13,4)	334	30 (9,0)	1,57 [0,96; 2,56]; 0,072
okuläre <sup>c</sup> SUE	336	4 (1,2)	334	2 (0,6)	1,95 [0,39; 9,70] <sup>d</sup> ; 0,533
Sehschärfe- verminderung	336	1 (0,3)	334	1 (0,3)	0,99 [0,06; 15,93] <sup>d</sup> ; > 0,999
choroidale Blutung	336	1 (0,3)	334	0	2,99 [0,12; 73,69] <sup>d</sup> ; 0,516
Enzephalitis nach Varizellen	336	1 (0,3)	334	0	2,99 [0,12; 73,69]; 0,516
retinaler arterieller Verschluss	336	1 (0,3)	334	0	2,99 [0,12; 73,69]; 0,516
Sehschärfetest anormal	336	0	334	1 (0,3)	0,33 [0,01; 8,14]; 0,370
nicht okuläre SUE	336	43 (12,8)	334	27 (8,1)	1,67 [1,00; 2,77]; 0,049
Oberschenkel- halsfraktur <sup>e</sup>	336	4 (1,2)	334	1 (0,3)	
Vorhofflimmern <sup>e</sup>	336	3 (0,9)	334	0	
Infektion der unteren Atemwege <sup>e</sup>	336	2 (0,6)	334	1 (0,3)	
Osteoarthritis <sup>e</sup>	336	1 (0,3)	334	2 (0,6)	
Pneumonie <sup>e</sup>	336	3 (0,9)	334	0	
Hypertonie <sup>e</sup>	336	2 (0,6)	334	0	
Ovarialzyste <sup>e</sup>	336	2 (0,6)	334	0	
Synkope <sup>e</sup>	336	0	334	2 (0,6)	
Mortalität	336	6 (1,8)	334	1 (0,3)	6,05 [0,72; 50,57]; 0,069
<i>Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie</i>					
a: eigene Berechnung, asymptotisch					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [106])					
c: Okuläre Ereignisse beziehen sich nur auf das Studienauge.					
d: Peto OR					
e: nicht okuläre SUE (PT, MedDRA Version 18.1), die bei mindestens 2 Patienten (= 0,6 %) in einem Studienarm aufgetreten sind					
f: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden					
IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 47: Übersicht über die Effektaussagen zu den unerwünschten Ereignissen (nAMD)

Therapieabbruch wegen UE	Therapieabbruch wegen okulärer UE	Gesamtrate SUE	Gesamtrate okulärer SUE <sup>a</sup>	Gesamtrate nicht okulärer SUE <sup>a</sup>	Mortalität	Gesamtaussage zu unerwünschten Ereignissen
↓	↔	↔	↔	↓	↔	↘ <sup>b</sup>
<p>a: Okuläre Ereignisse beziehen sich nur auf das Studienauge.  b: Maßgeblich ist das Ergebnis der Gesamtrate der SUE.  ↓: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Kontrolle  ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Therapie  ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen o. Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Die Tabelle 46 zeigt die häufigen patientenrelevanten UE und SUE für beide Behandlungsgruppen. Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Von den häufigen okulären UE im Studienauge wurden nur die patientenrelevanten UE dargestellt.

Das UE bzw. SUE Sehschärfeverminderung wurde nicht unter dem Endpunkt Sehvermögen betrachtet, da eine Responderanalyse für die Sehschärfe vorhanden war. Die Auswertung des PT zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Therapiesteuerung mit Anwendung der OCT. Allerdings ist die Operationalisierung unklar. Das Ergebnis der Responderanalyse geht zwar in die gleiche Richtung, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dort aber nicht statistisch signifikant (A3.3.1.2.2.1).

In der Behandlungsgruppe mit Sehschärfe + OCT-Steuerung wurde die Therapie statistisch signifikant häufiger abgebrochen wegen eines UE im Vergleich zur Gruppe mit sehschärfegesteuerter Behandlung. Die einzelnen UE, die letztendlich zu einem Therapieabbruch führten, konnten nicht dargestellt werden, da der vorliegende Studienbericht diese UE nicht näher spezifiziert. Bei der Betrachtung von Therapieabbrüchen aufgrund okulärer UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Von den SUE zeigt die Gesamtrate der nicht okulären SUE einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der sehschärfegesteuerten Behandlungsgruppe, während für die okulären SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiesteuerungen festzustellen ist. Die okulären und nicht okulären SUE fließen in die Gesamtrate der SUE ein. Diese weist ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Für die SUE ist die kategorieübergreifende Gesamtrate maßgeblich für die Gesamtaussage zu den unerwünschten Ereignissen.

Unter dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden verschiedene Teilendpunkte betrachtet. Für den Therapieabbruch wegen UE und für die Gesamtrate der nicht okulären

SUE liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Kontrolle vor. Hingegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Therapieabbruch wegen okulärer UE, die Gesamtrate der SUE, die Gesamtrate der okulären SUE und für die Mortalität. Da sich für die Gesamtrate der SUE kein statistisch signifikanter Effekt zeigt, wird der Hinweis auf einen Effekt der nicht okulären SUE abgeschwächt. In der Gesamtschau der unerwünschten Ereignisse ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Therapie im Vergleich zur sehschärfegesteuerten Behandlung.

### A3.3.1.2.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 48: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (nAMD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
OCTAVE	<i>niedrig</i>	<i>unklar<sup>a</sup></i>	<i>unklar<sup>b</sup></i>	<i>unklar<sup>c</sup></i>	<i>ja</i>	<i>hoch<sup>d</sup></i>
<p><i>Kursiv</i> gedruckte Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers.</p> <p>a: Es ist unklar, ob die Verblindung in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit gewährleistet war für diesen Endpunkt.</p> <p>b: Die Ergebnistabelle zu diesem Endpunkt war nicht im übermittelten Studienbericht enthalten. Es fehlen Angaben zur Länge der Beobachtungszeit. Es bleibt unklar, wie viele Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>c: Anhand der zur Verfügung stehenden Informationen kann die Auswertung nicht hinreichend nachvollzogen werden.</p> <p>d: Da die Verblindung für einen subjektiven Endpunkt unklar ist, muss hier von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.</p> <p>ITT: Intention to treat; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire</p>						

## Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 49: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (nAMD)

Studie Zeitpunkt der Erhebung	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn (SD)	Intervention vs. Vergleich MD <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>OCTAVE</b>					
<b>12 Monate</b>					
Sehschärfe + OCT- gesteuerte IVOM	154	k. A.	k. A.	3,7 (11,54)	3,7 [1,00; 6,40]; 0,007
Sehschärfe- gesteuerte IVOM	151	k. A.	k. A.	0,0 (12,38)	
<p><i>Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.</i></p> <p>Die Daten zu NEI VFQ-25 aus ungarischen Studienzentren konnten nicht vollständig verwendet werden aufgrund von Übersetzungsfehlern. Frage 20 bis 25 sind nicht in die Analyse mit eingeflossen.</p> <p>a: Anzahl der Patienten, die nach 1 Jahr für die Auswertung der Sehschärfe herangezogen wurden.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: eigene Berechnung, t-Test</p> <p>IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; OCT: optische Kohärenztomografie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>					

Für das Ergebnis zum NEI VFQ-25 fehlten die Angaben zur Anzahl der Patienten, von denen der Fragebogen nach einem Jahr vorlag. Bedingt durch den frühzeitigen Studienabbruch war die Beobachtungszeit für einige Patienten kürzer als 12 Monate. Für die eigenen Berechnungen wurde die Annahme getroffen, dass die Zahl der Patienten in der Auswertung der Patientenzahl entspricht, für die auch eine Sehschärfeveränderung nach einem Jahr angegeben war. In der Studie zeigte sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Therapiesteuerung über Sehschärfe + OCT. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab einen Wert von 0,31 (95 %-KI [0,08; 0,53]). Bei diesem Ergebnis liegt die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher wird dieser Effekt nicht als relevant bewertet.

Somit wird kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Behandlung versus die sehschärfegesteuerte Behandlung abgeleitet.

### A3.3.1.2.2.6 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Zur Erfassung des interventions- und erkrankungsbedingten Aufwands wurden allein die Daten berücksichtigt, die sich auf die Anzahl der intravitrealen Injektionen bezogen.

Tabelle 50: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (nAMD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
OCTAVE	niedrig	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
<i>Kursiv</i> gedruckte Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers.						
a: unklar, ob Verblindung in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit gewährleistet war für diesen Endpunkt						
ITT: Intention to treat						

### Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Tabelle 51: Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (nAMD)

Studie	Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM		Sehschärfegesteuerte IVOM		Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>OCTAVE</b>					
Anzahl der intra-vitreale Injektionen	336	7,6 (2,98)	334	7,3 (2,67)	0,30 [-0,13; 0,73]; 0,170
<i>Studienbezeichnung kursiv</i> : unpublizierte Studie					
a: eigene Berechnung					
b: eigene Berechnung, t-Test					
IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; SD: Standardabweichung; vs.: versus					

Für die Auswertung der erhaltenen Injektionen wurde keine Nachbeobachtungsdauer festgelegt. Es ist aber anzunehmen, dass die 7,6 und 7,3 Injektionen über die durchschnittliche Beobachtungsdauer von etwa 11 Monaten verabreicht wurden (siehe dazu A3.3.1.2). In der Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Injektion erhalten haben. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Somit liegt für den Endpunkt Anzahl der intravitrealen Injektionen kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der Sehschärfe + OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zu einer sehschärfegesteuerten IVOM vor.

**A3.3.1.2.2.7 Metaanalysen**

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

**A3.3.1.2.2.8 Sensitivitätsanalysen**

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

**A3.3.1.2.2.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Subgruppenmerkmale (wie Geschlecht, Alter, Typ des OCT-Verfahrens, Therapieschema der IVOM, Fähigkeit der Selbstwahrnehmung des Sehvermögens) und andere Effektmodifikatoren wurden nicht untersucht, da in der Studie selbst keine nach Subgruppen getrennte Daten vorlagen.

**A3.3.2 DMÖ****A3.3.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Im Folgenden werden zunächst die eingeschlossenen Studien für die Indikation DMÖ charakterisiert. Anschließend werden die angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben sowie die Details der durchgeführten Prüf- und Vergleichsintervention. Zuletzt werden die Charakteristika der untersuchten Studienpopulation dargestellt.

**A3.3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Tabelle 52: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (DMÖ)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>VEGF-Inhibitoren</b>							
TREX- DME	RCT, multizentrisch, parallel	Patienten <sup>b</sup> 85	Augen <sup>b</sup> 90 ▪ 60 TREX (Interventionsgruppe) ▪ 30 monatlich (Kontrollgruppe)	TREX: SD-OCT-gesteuerte Treat-and-Extend IVOM (0,3 mg Ranibizumab) nach 12 Wochen (4-monatliche Injektionen)	Monatlich: festes Behandlungsschema mit monatlicher IVOM (0,3 mg Ranibizumab)	Vereinigte Staaten von Amerika 11/2013–04/2015 <sup>c</sup>	24 Monate <sup>d</sup>  <b>primär:</b> bestkorrigierte Sehschärfe <b>sekundär:</b> Anzahl der Injektionen, unerwünschte Ereignisse
<b>Kortikosteroide</b>							
OZDRY	RCT, multizentrisch, parallel,	100 ▪ 50 (Interventionsgruppe) ▪ 50 (Kontrollgruppe)	SD-OCT-gesteuerte Pro-re-nata-IVOM (700 µg Dexamethason) mit monatlicher Kontrolle nach 4 Monaten	festes Behandlungsschema mit 5-monatlicher IVOM (700 µg Dexamethason)	Vereinigtes Königreich (03/2013–11/2014)	12 Monate	<b>primär:</b> bestkorrigierte Sehschärfe <b>sekundär:</b> Anzahl der Injektionen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Angaben beziehen sich nur auf die beiden Studienarme, die für die Nutzenbewertung relevant sind.</p> <p>c: Rekrutierungszeitraum</p> <p>d: Die Studie läuft noch. Ergebnisse liegen für 12 Monate vor.</p> <p>IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Spectral-Domain; TREX: Treat and Extend</p>							

Tabelle 53: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (DMÖ)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>VEGF-Inhibitoren</b>		
TREX-DME	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diabetes mellitus</li> <li>▪ Diabetisches Makulaödem mit Einbezug des Zentrums</li> <li>▪ bestkorrigierte Sehschärfe bei Baseline zwischen 79 und 24 (ETDRS-)Buchstaben (Snellen: 20/25 bis 20/320)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IVOM in den letzten 12 Wochen mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Kortikosteroiden</li> <li>▫ VEGF-Inhibitoren</li> </ul> </li> <li>▪ Laserbehandlung der Makula</li> </ul>
<b>Kortikosteroide</b>		
OZDRY	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>▪ Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ2)</li> <li>▪ bestkorrigierte Sehschärfe (im Studienauge) bei Baseline zwischen 73 und 34 (ETDRS) Buchstaben (Snellen: 20/40 bis 20/200) bei 4 m Abstand gemessen</li> <li>▪ bei klinischer Untersuchung Netzhautverdickung aufgrund eines DMÖ mit Beteiligung des Zentrums der Makula als Hauptgrund der Sehverschlechterung</li> <li>▪ zentrale Netzhautdicke (CST) <math>&gt;</math> 300 <math>\mu</math>m im SD-OCT trotz vorheriger Therapie (im Studienauge)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ makuläre Ischämie, definiert über eine foveale avaskuläre Zone <math>&gt;</math> 1000 <math>\mu</math>m im Durchmesser oder das Vorliegen eines schwerwiegenden fovealen Kapillarverlustes als Befund der Fluoreszenzangiografie</li> <li>▪ vorherige Behandlung des DMÖ <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Steroide in den letzten 6 Monaten</li> <li>▫ Anti-VEGF-Therapie im letzten Monat</li> <li>▫ Laserbehandlung der Makula innerhalb der letzten 3 Monate</li> </ul> </li> <li>▪ behandlungsbedürftige aktive proliferative diabetische Retinopathie bei Screening</li> <li>▪ Katarakt, die nach Meinung des Prüfartzes wahrscheinlich eine Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq</math> 3 Zeilen bewirkt</li> <li>▪ vitrektomierte Augen</li> <li>▪ Diagnose eines Glaukoms, das nach Meinung des Spezialisten ein hohes Risiko hat fortzuschreiten oder die medikamentöse Behandlung der okulären Hypertension erfordert</li> <li>▪ Begleiterkrankungen, welche die Sehschärfe beeinträchtigen</li> </ul>
CST: Dicke des zentralen Teilfelds; DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; SD-OCT: Spectral-Domain OCT; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Tabelle 54: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (DMÖ)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>VEGF-Inhibitoren</b>			
TREX-DME	Ranibizumab 0,3 mg (0,05 ml) intravitreale Injektion monatlich 4-mal, nach 12 Wochen wird das Behandlungsintervall in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität im OCT um 2 Wochen verlängert, verkürzt oder beibehalten.  Behandlungsintervall wurde auf 4 Wochen verkürzt, wenn sich die Sehschärfe um mehr als 15 Buchstaben verschlechtert hat. Das Behandlungsintervall war maximal 12 Wochen lang.	Ranibizumab 0,3 mg (0,05 ml) intravitreale Injektion monatlich über die Dauer von 1 Jahr	k. A.
<b>Kortikosteroide</b>			
OZDRY	Dexamethason 700 µg intravitreale Injektion zu Behandlungsbeginn; die monatlichen Kontrollen beginnen 4 Monate nach der ersten Dosis, dann OCT-gesteuerte Wiederbehandlung nach Bedarf (pro re nata), bei einer Dicke des zentralen Teilfelds (CST) > 300 µm; Patienten können frühestens nach 4 Monaten eine erneute Injektion erhalten; Kontrolluntersuchung 1 und 8 Wochen nach jeder Behandlung; Verzögerung der Medikamentengabe bei <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erhöhtem Augeninnendruck von <math>\geq 30</math> mmHg</li> <li>▪ BCVA besser als 83 ETDRS-Buchstaben</li> </ul> intraokulärer Infektion oder schwerer Entzündung	Dexamethason 700 µg intravitreale Injektionen zu Behandlungsbeginn, Monat 5 und Monat 10; Kontrolluntersuchung 1 und 8 Wochen nach jeder Behandlung; Verzögerung der Medikamentengabe bei <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erhöhtem Augeninnendruck von <math>\geq 30</math> mmHg</li> <li>▪ BCVA besser als 83 ETDRS-Buchstaben</li> </ul> intraokulärer Infektion oder schwerer Entzündung	Alle Medikamente/Therapien waren erlaubt außer: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VEGF-Inhibitoren<sup>a</sup></li> <li>▪ periokuläre und intravitreale Steroide<sup>a</sup></li> <li>▪ Laserbehandlung der Makula<sup>a</sup></li> </ul> insbesondere erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Augeninnendruck senkende Medikamente oder Operation</li> <li>▪ Kataraktoperation</li> <li>▪ panretinale Fotokoagulation</li> </ul>
a: im Studienauge BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; CST: Dicke des zentralen Teilfelds; DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; OCT: optische Kohärenztomografie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor			

Tabelle 55: Charakterisierung der Studienpopulation (DMÖ)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	Dauer der Diabetes-erkrankung [Jahre], MW (SD)	Dauer des diabetischen Makulaödems [Monate], Median (1. Quartil; 3. Quartil)	Vorbehandlung des DMÖ, n (%)	BCVA [ETDRS-Buchstaben], MW (SD)	CST [ $\mu$ m], MW (SD)	Studien-abbrecher, n (%)
<b>TREX-DME</b>									
OCT-basiertes Treat-and-Extend-Schema	60 <sup>a</sup>	59,4 (k. A.)	53 <sup>b</sup> / 47	13,6 (k. A.)	-	-	64,1 (k. A.)	475 (k. A.)	6 (10)
Festes Behandlungsschema	30 <sup>a</sup>	58,7 (k. A.)	53 <sup>b</sup> / 47	15,8 (k. A.)	-	-	65,1 (k. A.)	434 (k. A.)	1 (3)
<b>OZDRY</b>									
OCT-basiertes PRN-Schema	50	65 (10)	32 <sup>b</sup> / 68	196 (124; 249) <sup>c</sup>	37 (18; 48)	Lasertherapie der Makula: 48 (96) Panretinale Laserfotokoagulation: 8 (16) Intravitreal VEGF-Inhibitoren: 17 (34) Intravitreal Steroide: 3 (6)	61 (9)	468 (126)	1 (2) <sup>a</sup>
Festes Behandlungsschema	50	64 (11)	20 <sup>b</sup> / 80	192 (112; 255) <sup>c</sup>	36 (15; 51)	Lasertherapie der Makula: 46 (92) Panretinale Laserfotokoagulation: 14 (28) Intravitreal VEGF-Inhibitoren: 17 (34) Intravitreal Steroide: 5 (10)	58 (10)	472(114)	0 (0) <sup>a</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Charakterisierung der Studienpopulation (DMÖ) (Fortsetzung)

a: 5 Patienten wurden mit jeweils einem Auge in beide Gruppen randomisiert.

b: eigene Berechnung

c: [Monate], Median (1. Quartil; 3.Quartil)

BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; CRT: zentrale Netzhautdicke; CST: Dicke des zentralen Teilfelds; DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OCT: optische Kohärenztomografie; PRN: pro re nata; SD: Standardabweichung; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; w: weiblich

### A3.3.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 56 dargestellt.

Tabelle 56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (DMÖ)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<b>VEGF-Inhibitoren</b>							
TREX-DME	ja	unklar	nein	unklar	ja	ja	hoch
<b>Kortikosteroide</b>							
OZDRY	ja	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig
a: Die Patienten waren nicht verblindet; es erfolgte keine Placebo-Injektion; beide Behandlungsgruppen erhielten dasselbe Medikament in der gleichen Dosierung.							
b: Die behandelnden Personen waren nicht verblindet in Bezug auf die Gruppenzuteilung.							

### A3.3.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im Folgenden werden für jeden verfügbaren patientenrelevanten Endpunkt die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die daraus abgeleitete Ergebnissicherheit dargestellt. Zudem erfolgt eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Die Ergebnisse für die 2 eingeschlossenen Studien zur Indikation DMÖ werden separat berichtet für die beiden Wirkstoffklassen VEGF-Inhibitoren und Kortikosteroide.

**A3.3.2.2.1 VEGF-Inhibitoren****A3.3.2.2.1.1 Sehvermögen****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen**

Tabelle 57: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS (DMÖ)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
TREX-DME	hoch	nein	nein <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	hoch
a: großer Unterschied im Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) b: 5/85 (6 %) Patienten wurden mit jeweils einem Auge in beide Gruppen randomisiert. Die Abhängigkeit wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt. ITT: Intention to treat						

**Ergebnisse zum Sehvermögen**

Tabelle 58: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (DMÖ)

Studie Zeitpunkt der Erhebung	OCT-basiertes Treat-and-Extend-Schema		Festes Behandlungsschema		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
<b>TREX-DME 12 Monate</b>					
Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben	52	21 (40)	29	12 (41)	0,96 [0,38; 2,42]; 0,993
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [106]) ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Augen; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio vs.: versus					

Die TREX-DME-Studie berichtet Ergebnisse zur Sehschärfe nach 12 Monaten. Für die Nutzenbewertung wurde die Responderanalyse mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben betrachtet (siehe A3.3.1.2.1.1). Das Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den 2 Behandlungsgruppen. Die

Datenlage ist unzureichend, da das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt das Intervall 0,5 und 2 überdeckt.

Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-Steuerung vor.

#### **A3.3.2.2.1.2 Schmerzen**

Zum Endpunkt Schmerzen wurden in der TREX-DME-Studie keine Daten berichtet.

#### **A3.3.2.2.1.3 Fremdkörpergefühl**

Zum Endpunkt Fremdkörpergefühl wurden in der TREX-DME-Studie keine Daten berichtet.

#### **A3.3.2.2.1.4 Unerwünschte Ereignisse**

### **Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 59: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (DMÖ)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
TREX-DME	hoch	nein	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: 5/85 (6 %) der Patienten wurden mit jeweils einem Auge in beide Gruppen randomisiert. Die Abhängigkeit wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt. ITT: Intention to treat						

**Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 60: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (DMÖ)

Studie Unerwünschte Ereignisse	OCT-basiertes Treat-and-Extend- Schema		Festes Behandlungs- schema		Intervention vs. Vergleich  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)	
<b>TREX-DME</b>					
UE					
häufige okuläre <sup>c</sup> UE (≥ 5 %)					
fortschreitende Katarakt	60	3 (5)	30	1 (3)	1,53 [0,15; 15,33]; 0,790
Glaskörperblutung	60	4 (7)	30	0 (0)	4,86 [0,25; 93,27]; 0,159
SUE					
Gesamtrate <sup>d</sup>	60	15 (25)	30	7 (23)	1,10 [0,39; 3,06]; 0,917
okuläre <sup>c</sup> SUE	k. A.	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.
Endophthalmitis	k. A.	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.
Mortalität	60	2 (3)	30	0 (0)	2,61 [0,12; 56,03]; 0,404
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [106]) c: Okuläre Ereignisse beziehen sich nur auf das Studienauge. d: 5/85 (6 %) der Patienten wurden mit jeweils einem Auge in beide Gruppen randomisiert. 2 SUE traten bei Patienten auf, die zu beiden Gruppen gehörten. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Augen; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Die 2 häufigen patientenrelevanten okulären UE zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch für das Auftreten schwerwiegender UE und hinsichtlich der Mortalität besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der OCT-Steuerung und der monatlichen Behandlung. In der Studie sind keine okulären SUE und auch keine Fälle von Endophthalmitis aufgetreten. Die Sensitivitätsanalyse für die Gesamtrate der SUE hat gezeigt, dass die Berücksichtigung der Patienten, die mit beiden Augen in die beiden Behandlungsarme randomisiert wurden, keinen Einfluss auf die Nutzensaussage hat.

In der Gesamtschau ergibt sich für die unerwünschten Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten Behandlung gegenüber einer Behandlung in monatlichen Abständen. Gleichzeitig wird eine unzureichende Datenlage festgestellt, da das 95 %-Konfidenzintervall der Effektschätzer für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckt.

### A3.3.2.2.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der TREX-DME-Studie keine Daten berichtet.

### A3.3.2.2.1.6 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand

Zur Erfassung des interventions- und erkrankungsbedingten Aufwands wurden allein die Daten berücksichtigt, die sich auf die Anzahl der intravitrealen Injektionen bezogen.

### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Tabelle 61: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (DMÖ)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
TREX-DME	hoch	nein	unklar <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	hoch <sup>a</sup>
a: unklarer Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten b: Bei 5/85 (6 %) der Patienten wurden mit jeweils einem Auge in beide Gruppen randomisiert. Die Abhängigkeit wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt. ITT: Intention to treat						

### Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Tabelle 62: Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (DMÖ)

Studie	OCT-basiertes Treat-and-Extend-Schema		Festes Behandlungsschema		Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>TREX-DME</b>					
Anzahl der intravitrealen Injektionen	60	10,7 (k. A.)	30	13,1 (k. A.)	-2,4 <sup>a</sup> [k. A.]; < 0,001
a: Eigene Berechnung k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Augen; OCT: optische Kohärenztomografie; SD: Standardabweichung; vs.: versus					

Für die durchschnittliche Anzahl der intravitrealen Injektionen zeigte die Auswertung einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Somit liegt für die Anzahl der intravitrealen Injektionen ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung im Vergleich zur monatlichen Behandlung vor.

### **A3.3.2.2.1.7 Metaanalysen**

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

### **A3.3.2.2.1.8 Sensitivitätsanalysen**

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse für die Gesamtrate der SUE durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Patienten, die in beide Behandlungsarme randomisiert wurden, das Ergebnis der Nutzenbewertung beeinflussen (siehe A3.3.2.2.1.4).

### **A3.3.2.2.1.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Subgruppenmerkmale (wie Geschlecht, Alter, Typ des OCT-Verfahrens, Therapieschema der IVOM, Fähigkeit der Selbstwahrnehmung des Sehvermögens) und andere Effektmodifikatoren wurden nicht untersucht, da in der Studie selbst keine nach diesen Subgruppen getrennten Daten vorlagen.

### **A3.3.2.2.2 Kortikosteroide**

#### **A3.3.2.2.2.1 Sehvermögen**

#### **Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen**

Tabelle 63: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (DMÖ)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
OZDRY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

## Ergebnisse zum Sehvermögen

Tabelle 64: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (DMÖ)

Studie Zeitpunkt der Erhebung	OCT-basiertes PRN- Schema		Festes Behandlungsschema		Intervention vs. Vergleich  OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b>OZDRY</b>					
<b>12 Monate</b>					
Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben	48	11 (23)	49	12 (24)	1,22 [0,43; 3,33] <sup>a</sup> ; k. A.
<p>a: Logistische Regression. Es lagen nur nach Baseline BCVA und Studienzentrum adjustierte Ergebnisse in der Studie vor; eigene Berechnung aus Angaben zum reziproken Effektschätzer.</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio; PRN: pro re nata; vs.: versus</p>					

Die OZDRY-Studie berichtet Ergebnisse zur Sehschärfe nach 12 Monaten. Für die Nutzenbewertung wurde die Responderanalyse mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben betrachtet (siehe A3.3.1.2.1.1). Das Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den 2 Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-Steuerung.

### A3.3.2.2.2 Schmerzen

Zum Endpunkt Schmerzen wurden in der OZDRY-Studie keine Daten berichtet.

### A3.3.2.2.3 Fremdkörpergefühl

Zum Endpunkt Fremdkörpergefühl wurden in der OZDRY-Studie keine Daten berichtet.

**A3.3.2.2.4 Unerwünschte Ereignisse****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 65: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (DMÖ)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
OZDRY	niedrig	nein <sup>a</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<p>a: Das Personal, welches die Sicherheitsuntersuchung durchgeführt hat, war nicht verblindet.  b: Die Angabe zur Anzahl der ausgewerteten Patienten fehlte zu einigen Endpunkten. Für diese wurde angenommen, dass alle Patienten (50 pro Studienarm) in der Auswertung berücksichtigt wurden.  c: Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden in der Publikation unzureichend berichtet, obwohl sie vorab als Endpunkte genannt worden sind.  ITT: Intention to treat</p>						

**Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 66: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (DMÖ)

Studie Unerwünschte Ereignisse	OCT-basiertes PRN-Schema		Festes Behandlungs- schema		PRN vs. feste Behandlungsabstände
	N	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)	OR <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>
<b>OZDRY</b>					
UE					
IOD-senkende Medikamente notwendig	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
benötigte chirurgische Intervention aufgrund des erhöhten Augen- innendruckes	k. A.	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.
Vorliegen einer Katarakt bei Baseline / Entstehung oder Verschlechterung einer bestehenden Katarakt nach 12 Monaten	39 <sup>a</sup>	31 (79,5) / 30 (77) <sup>c</sup>	34 <sup>a</sup>	24 (70,6) / 27 (79) <sup>d</sup>	0,86 [0,28; 2,64]; 0,841
Kataraktoperation	39 <sup>a</sup>	4 (10,3) <sup>b</sup>	34 <sup>a</sup>	1 (2,9) <sup>b</sup>	3,77 [0,40; 35,51]; 0,250
SUE <sup>g</sup>					
Netzhautablösung	50	1 (2,0) <sup>b</sup>	50	0	3,06 [0,12; 76,95]; 0,528
Endophthalmitis	50	0	50	1 (2,0) <sup>b</sup>	0,33 [0,01; 8,21]; 0,528
Mortalität	50	1 (2,0) <sup>b</sup>	50	1 (2,0) <sup>b</sup>	1,00 [0,06; 16,44]; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 66: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (DMÖ) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patienten mit körpereigener Linse in dem Studienarm  b: eigene Berechnung  c: Bei der PRN-Gruppe kam es bei 30 Patienten zum Fortschreiten der Katarakt während der Studie.  d: In der Gruppe mit festem Behandlungsschema traten neue Kataraktfälle auf und das Fortschreiten der Krankheit wurde festgestellt.  e: eigene Berechnung, asymptotisch  f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [106])  g: Die Studie selbst unterscheidet nicht zwischen UE und SUE. Die Zuordnung der SUE erfolgte nachträglich für den Bericht.</p> <p>IOD: intraokulärer Druck; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;  OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio; PRN: pro re nata; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
---

Keines der einzelnen patientenrelevanten Ereignisse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau ergibt sich für die unerwünschten Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten Behandlung gegenüber einem festen Behandlungsschema. Gleichzeitig wird eine unzureichende Datenlage festgestellt, da die 95 %-Konfidenzintervalle der Effektschätzer für das Odds Ratio jeweils sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckten.

#### A3.3.2.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 67: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (DMÖ)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
OZDRY	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
<p>a: Da die Verblindung der Patienten für einen subjektiven Endpunkt nicht gegeben ist, muss hier von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.  ITT: Intention to treat</p>						

## Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 68: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (DMÖ)

Studie Zeitpunkt der Erhebung	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn (SD)	PRN vs. feste Behandlungsabstände MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>OZDRY</b>					
<b>12 Monate</b>					
OCT-basiertes PRN- Schema	47	k. A.	k. A.	-0,45 (12,2)	
Festes Behandlungsschema	49	k. A.	k. A.	3,02 (15,4)	-3,1 [-8,3; 2,1] <sup>b</sup> ; k. A.
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Es lagen nur nach Baseline BCVA und Studienzentrum adjustierte Ergebnisse in der Studie vor; eigene Berechnung aus Angaben zur umgekehrten Effektrichtung.</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; OCT: optische Kohärenztomografie; PRN: pro re nata; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>					

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festzustellen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-Steuerung gegenüber einem festen Behandlungsschema.

### A3.3.2.2.6 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand

Zur Erfassung des interventions- und erkrankungsbedingten Aufwands wurden allein die Daten berücksichtigt, die sich auf die Anzahl der intravitrealen Injektionen bezogen.

## Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Tabelle 69: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (DMÖ)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
OZDRY	niedrig	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
a: Optometristen und OCT-Bediener waren verblindet. Es wird keine Angabe dazu gemacht, wer die Anzahl der Injektionen erhoben hat. ITT: Intention to treat						

## Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Tabelle 70: Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand: Anzahl der intravitrealen Injektionen (DMÖ)

Studie Zeitpunkt der Erhebung	OCT-basiertes PRN-Schema		Festes Behandlungsschema		PRN vs. feste Behandlungsabstände MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW(SD)	N	MW(SD)	
<b>OZDRY</b> <b>12 Monate</b>					
Anzahl der intravitrealen Injektionen	50	2,60 (0,70)	50	2,86 (0,45)	-0,26 [-0,49; -0,03] <sup>a</sup> ; k. A.
a: Es lagen nur nach Baseline BCVA und Studienzentrum adjustierte Ergebnisse in der Studie vor; eigene Berechnung aus Angaben zur umgekehrten Effektrichtung. BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; PRN: pro re nata; SD: Standardabweichung; vs.: versus					

Die Auswertung zur Anzahl der intravitrealen Injektionen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe. Im Vergleich zu den Patienten, die in festen Intervallen behandelt wurden, benötigte die OCT-gesteuerte Behandlungsgruppe nach 12 Monaten im Durchschnitt 0,26 Injektionen weniger. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Anzahl der intravitrealen Injektionen folglich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung gegenüber einer Therapie mit festen Behandlungsintervallen.

### A3.3.2.2.7 Metaanalysen

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

**A3.3.2.2.2.8 Sensitivitätsanalysen**

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

**A3.3.2.2.2.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Subgruppenmerkmale (wie Geschlecht, Alter, Typ des OCT-Verfahrens, Therapieschema der IVOM, Fähigkeit der Selbstwahrnehmung des Sehvermögens) und andere Effektmodifikatoren wurden nicht untersucht, da in der Studie selbst keine nach diesen Subgruppen getrennte Daten vorlagen.

**A3.4 Untersuchungsziel 3**

Für das Untersuchungsziel 3 konnten 3 Studien identifiziert werden (CATT [26-52], El-Mollayess [63], SAVE [64,65]). Da für die OCT-gesteuerte Behandlung kein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet werden konnte, sondern ein Hinweis für einen geringeren Nutzen hinsichtlich Sehvermögen sowie ein Anhaltspunkt für einen Schaden der OCT hinsichtlich UE in der Therapiesteuerung vorliegen, wurde folglich von der Bearbeitung des dritten Untersuchungsziels abgesehen. Die hierfür identifizierten Studien wurden nicht dargestellt.

## **A4 Kommentare**

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. In Abschnitt A4.4 werden alle wesentlichen Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 noch nicht adressiert wurden.

### **A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung gegenüber dem Gutachten eingeordnet, welches vom GKV-Spitzenverband bei Antragstellung zur Bewertung der OCT beim G-BA mit eingereicht wurde.

In der systematischen Übersicht von Schmucker 2014 [25] wurde eine Bewertung des OCT-Verfahrens für die Indikationen nAMD und DR vorgenommen. Die Arbeit von Schmucker et al. verfolgte dabei 2 Ziele: die Evaluierung der OCT bei Erstdiagnose anhand der diagnostischen Genauigkeit und in der Therapiesteuerung auf Basis patientenrelevanter Endpunkte.

Die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht untersucht. Zum einen ist für die Evaluierung der Testgüte kein sicherer und unabhängiger diagnostischer Referenzstandard bekannt, da der OCT-Befund im Vergleich zu den routinemäßig eingesetzten diagnostischen Verfahren zusätzliche Informationen enthält, wie zum Beispiel die Netzhautdicke. Zum anderen werden Nutzenbewertungen zu diagnostischen Verfahren auf Grundlage von Studien durchgeführt, in denen patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden. Für das systematische Review konnten Schmucker et al. für den direkten Vergleich einer Sehschärfe- versus OCT-gesteuerte Behandlung keine randomisierte kontrollierte Studie durch die systematische Literaturrecherche identifizieren. Daher wurde zur Bewertung der OCT auf Surrogatbehandlungen zurückgegriffen. Bei diesem Ansatz war die monatliche Behandlung das Surrogat für die sehschärfegesteuerte Behandlung, während die Pro-re-nata-Behandlung als Surrogat für die OCT-gesteuerte Behandlung diente.

Für den Vergleich der Surrogatbehandlungen konnten 3 direkt vergleichende Studien [43,55,107] für die Indikation nAMD und eine Studie [108] mit DMÖ-Patienten für die Indikation DR eingeschlossen werden. Darunter sind auch die beiden Studien CATT und IVAN, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, da aus Autorenanfragen bekannt war, dass die OCT-Befunde in über 80 % aller Wiederbehandlungen die Entscheidungsgrundlage darstellten. In der Therapiesteuerung ist neben dem OCT-Verfahren die Anwendung weiterer diagnostischer Verfahren generell denkbar. Die gewählten Surrogate lassen daher keinen direkten Rückschluss auf die OCT zu, wenn der Anteil der OCT an der Therapiesteuerung nicht hinreichend bekannt ist. Schmucker et al. treffen daher eine Aussage zum Vergleich einer Pro-re-nata-Behandlung versus eine monatliche Behandlung. Dieser Vergleich ist nicht gleichzusetzen mit dem Untersuchungsziel 2 der Nutzenbewertung.

Die gepoolten Ergebnisse von Schmucker et al. zur mittleren Sehschärfe zeigten für die nAMD nach 12 und nach 24 Monaten zwar einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der monatlichen Therapie, allerdings wurde dieser Unterschied als nicht klinisch relevant gewertet. Die pro-re-nata behandelte Gruppe benötigte 9 bis 10 Injektionen weniger als die monatlich behandelten Patienten bei einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten. Das relative Risiko für arterielle Thromboembolien, Mortalität und schwere unerwünschte systemische Ereignisse unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsschemata.

In der Studie zur Indikation DR wurde kein Unterschied in der Zunahme der Sehschärfe nach 12 Monaten zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Patienten, die nach dem Pro-re-nata-Schema behandelt wurden, benötigten für die Verbesserung der Sehschärfe im Mittel 3,4 Injektionen weniger. Unter der monatlichen Behandlung trat ein schweres systemisches unerwünschtes Ereignis signifikant häufiger auf als unter der Pro-re-nata-Behandlung. Da zur DR nur eine Studie vorliegt, sind die Ergebnisse jedoch unsicher.

Schmucker und Kollegen kommen zu dem Schluss, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung „aufgrund fehlender Studienergebnisse weder die Eignung der OCT- noch der sehschärfegesteuerten Therapie als alleiniges Wiederbehandlungskriterium für die Indikationen nAMD und DR belegt [ist]“ [25]. Die einzige Studie in der Nutzenbewertung, die eine OCT-gesteuerte Behandlung mit einer sehschärfegesteuerten Behandlung vergleicht, ist die OCTAVE-Studie. Diese zeigt hinsichtlich der Therapieabbrüche wegen UE und der nicht okulären SUE einen Anhaltspunkt für einen Schaden der OCT-Steuerung. In der CATT- und IVAN-Studie kann die OCT als alleiniges Wiederbehandlungskriterium bezeichnet werden, da die Entscheidung in 96 % bzw. 98 % aller Wiederbehandlungen auf Basis des OCT-Befunds erfolgte. Auch diese Studien zeigten in den durchgeführten Metaanalysen nachteilige Effekte für die OCT-gesteuerte Behandlung hinsichtlich der Sehschärfe (A3.3.1.2.1).

#### **A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien**

Die Nationale VersorgungsLeitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ [7] wurde im September 2015 verabschiedet und ist bis 2020 gültig. Für die augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss bzw. zur Bestimmung des Stadiums der Retinopathie und / oder Makulopathie wird die OCT nicht explizit genannt. Zur Differenzialdiagnose einer Makulopathie wird eine „Kann“-Empfehlung für die OCT ausgesprochen. „Zur Indikationsstellung und Verlaufskontrolle einer Therapie des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten soll eine optische Kohärenztomografie (OCT) durchgeführt werden“ [7]. Beide Empfehlungen stützen sich auf einen Expertenkonsens, was der niedrigsten Evidenzklasse (nach dem Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN]) entspricht.

Die Leitlinie Nr. 20 „Diabetische Retinopathie“ [109] aus dem Jahr 2011 und die Leitlinie Nr. 21 „Altersabhängige Makuladegeneration AMD“ [21] von 2015 wurden vom Berufsver-

band der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. (DOG) herausgebracht. Diese Leitlinien basieren auf einem formalen Konsensverfahren. Dabei bilden Expertenmeinungen und nicht systematische Übersichten die Grundlage. Die Leitlinie „Altersabhängige Makuladegeneration“ empfiehlt die OCT für die Differenzialdiagnostik der späten AMD zur Therapieindikation und zur Kontrolle nach einer Behandlung. Die Leitlinie „Diabetische Retinopathie“ empfiehlt die OCT-Untersuchung nicht generell für die Basisdiagnostik, aber hält sie im Einzelfall für erforderlich.

Darüber hinaus veröffentlichen die DOG, die Retinologische Gesellschaft und der BVA gemeinsam Konsensdokumente mit Handlungsempfehlungen für Diagnose und Therapie zu aktuellen Themen in der Ophthalmologie. In den beiden Stellungnahmen zur Anti-VEGF-Therapie bei nAMD [8] und zur Therapie der diabetischen Makulopathie [9] empfehlen die Fachgesellschaften den Einsatz der SD-OCT zur Indikationsstellung und zur Verlaufsbeurteilung einer IVOM.

Die europäische Gesellschaft für Netzhautspezialisten (European Society of Retinal Specialists EURETINA) veröffentlichte 2014 „Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)“ [10]. Diese Leitlinie empfiehlt die SD-OCT zur Verlaufskontrolle auf monatlicher Basis und spricht sich für das Null-Flüssigkeits-Toleranz-Kriterium aus, welches eine rechtzeitige Behandlung sicherstellen soll, und präferiert somit ein qualitatives OCT-Kriterium. Die Empfehlung beruht auf den Evidenzklassen I und II. Von den hier genannten 3 RCTs (CATT [42], VIEW [110], HARBOR [107]) wurde nur die CATT-Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für die HARBOR-Studie blieb unklar, ob mehr als 80 % der Patienten eine OCT-gesteuerte Behandlung erhalten haben. In der VIEW-Studie wurden unterschiedliche Wirkstoffe in verschiedenen Dosierungen miteinander verglichen.

Die American Academy of Ophthalmology (AAO) hat im Jahr 2014 und 2015 evidenzbasierte Leitlinien zur Behandlung der AMD („Preferred Practice Pattern Age-Related Macular Degeneration“, 2015) [24] und der DR („Preferred Practice Pattern Diabetic Retinopathy“, 2014) [3] veröffentlicht. Entsprechend den beiden Leitlinien kann die OCT-Untersuchung als Ergänzung zur Basisdiagnostik erfolgen, wenn diese klinisch angezeigt ist. Darüber hinaus wird der OCT eine wichtige Funktion zugesprochen für die Verlaufsuntersuchung während der Behandlung einer nAMD oder eines DMÖ. Insgesamt wird die OCT als hilfreiche Methode bewertet, insbesondere beim Nachweis von Flüssigkeit im subretinalen Raum und bei der Dokumentation der Netzhautdicke. Diese Empfehlungen basieren auf der Evidenzklasse III (gemäß der Einteilung nach SIGN).

Insgesamt empfehlen die hier zitierten Leitlinien die OCT als Ergänzung zur Diagnostik und in der Therapiesteuerung der IVOM. Damit stehen die Empfehlungen im Widerspruch zum Fazit der Nutzenbewertung. Die Empfehlungen zur OCT basieren teilweise auf Studien mit geringer Evidenzstärke oder Studien, bei denen sich die Effekte der eingesetzten diagnostischen Verfahren miteinander vermischen und somit die Berichtsfragestellung nicht

beantworten können. Die Leitlinie der EURETINA bezieht sich auch auf die Ergebnisse der CATT-Studie. Diese zeigte in der Nutzenbewertung keinen Vorteil für die OCT-gesteuerte Therapie auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte. Die Ergebnisse der CATT-Studie zum Responsekriterium Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben zeigen in einer Metaanalyse zum Zeitpunkt 12 Monate einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapieschemata zugunsten der monatlichen Behandlung. In der CATT-Studie selbst wurde beim Anteil der Patienten, die eine Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe von  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben verzeichnen konnten, nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Diese scheinbare Diskrepanz zwischen Berichtsergebnis und CATT-Studie erklärt sich dadurch, dass in der CATT-Studie kein Vergleich der beiden Behandlungsstrategien unabhängig von der Medikation durchgeführt wurde, sondern protokollgemäß alle 4 Gruppen untereinander verglichen wurden. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung basieren im Vergleich zur EURETINA-Leitlinie zudem auch auf neueren Studien, die erst 2015 und 2016 veröffentlicht beziehungsweise abgeschlossen wurden, wie die OCTAVE-, OZDRY-, TREX-AMD- und TREX-DME-Studie.

#### **A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens**

Zusätzlich zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand mit der Behandlung berücksichtigt. Hierunter wurde die Anzahl der erhaltenen intravitrealen Injektionen betrachtet. Wenn zwischen 2 Injektionen ein zeitlicher Abstand von 4 Wochen eingehalten werden soll, wie es in der CATT-Studie der Fall ist, erhalten Patienten in einem monatlichen Behandlungsschema dementsprechend die höchstmögliche Anzahl an Injektionen. Aufgrund des Behandlungsalgorithmus ist also zu erwarten, dass sich bei Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs die Anzahl der Injektionen reduzieren wird gegenüber einer dauerhaften Behandlung für einen festgelegten Zeitraum. Allein aus der Belastung durch die Behandlung ergibt sich keine Patientenrelevanz. Gleichzeitig ist die Anzahl der Injektionen kein valides Surrogat, um weitere Vorteile hinsichtlich der Komplikationsrate aufzeigen zu können. Jede Injektion birgt ein Risiko für eine intraokuläre Infektion und weitere Komplikationen, die durch den Eingriff hervorgerufen werden können. Darüber hinaus können wirkstoffspezifische Nebenwirkungen auftreten. Ob sich durch die verringerte Anzahl der IVOM ein Effekt zugunsten der OCT-Steuerung hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen ergibt, lässt sich allein an den Ergebnissen zu den unerwünschten Ereignissen feststellen. In der CATT-Studie trat eine Endophthalmitis häufiger unter einer monatlichen Behandlung (6/587 Patienten) als unter der OCT-gesteuerten IVOM (0/598 Patienten) auf. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 10). In der TREX-AMD-Studie sind im ersten Studienjahr gar keine Fälle aufgetreten. Die Ergebnisse zu den Augenschmerzen entsprechen denen zur Endophthalmitis. Auch hier traten Augenschmerzen zwar häufiger unter einer monatlichen Behandlung auf (Tabelle 28), aber der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Insgesamt waren bei Studien, in denen die Anzahl der Injektionen deutlich reduziert wurde, keine statistisch signifikanten Unterschiede für das Auftreten von okulären UE/SUE zwischen den

Behandlungsstrategien feststellbar. Für die einzelnen Endpunkte erfolgte zwar eine zusammenfassende Nutzensaussage, die Daten wurden aber nicht über die beiden Zeitpunkte 12 und 24 Monate hinweg gepoolt. Für die mittel- und langfristigen Effekte erfolgte eine getrennte Darstellung. Die Zeitpunkte ergaben sich aus den Studien selbst, da ausschließlich Ergebnisse nach ein- und zweijähriger Behandlung berichtet wurden. Nicht für alle Endpunkte wurden in den Studien konsequent Ergebnisse zu beiden Zeitpunkten berichtet. Zum Beispiel lagen für den Endpunkt Augenschmerzen und SUE-Gesamtrate aus der CATT-Studie Daten nach 12 Monaten vor. Die IVAN-Studie berichtete ausschließlich Ergebnisse nach 24 Monaten. Es wurde angestrebt, den Ergebnisdatensatz für den Zeitpunkt 24 Monate zu vervollständigen. Die zusätzlich angefragten Ergebnisse bei den Autoren der CATT-Studie waren nicht verwertbar, da hier die erneute Randomisierung nicht berücksichtigt worden war und somit keine Auswertung für die interessierenden Behandlungsgruppen möglich war. Das Vorgehen von Autoren anderer systematischer Übersichten, beide Zeitpunkte gemeinsam zu betrachten, wurde hier nicht gewählt, da unklar ist, ob die Effekte über die Zeit konstant sind.

Die Studienregistereinträge enthielten häufig zu ungenaue Angaben, welche Diagnostik zur Therapiesteuerung zum Einsatz kam. In den Publikationen wurden die eingesetzten Diagnostika meist benannt. Wenn allerdings eine Kombination aus mehreren Verfahren möglich war, fehlten die Angaben dazu, welcher Befund die Entscheidungsgrundlage für die Wiederbehandlung war. In der Nutzenbewertung konnten 6 von 8 Studien nur aufgrund von Autorenanfragen hierzu eingeschlossen werden. In den Studien bestand die Prüfintervention zu über 80 % aus einer OCT-gesteuerten Behandlung. Somit waren die Einschlusskriterien erfüllt. Gleichzeitig konnten Studien durch Autorenanfragen auch sicher ausgeschlossen werden, wenn andere diagnostische Verfahren einen weitaus höheren Anteil ( $\geq 20\%$ ) an der Therapiesteuerung hatten. Es ist aber zu berücksichtigen, dass sowohl Anfragen zu Studienregistereinträgen als auch Anfragen zu Publikationen unbeantwortet blieben. Allerdings konnten mit der CATT und IVAN 2 der zentralen Studien zur Behandlung der nAMD eingeschlossen werden. Durch die Studienregisterrecherche wurden zwar laufende Studien identifiziert, die verschiedene Behandlungsschemata oder Therapiesteuerungen vergleichen, allerdings sind entsprechend den Angaben aus den Registereinträgen keine Studien zu erwarten, die in der Größenordnung mit der CATT- oder IVAN-Studie vergleichbar sind.

#### **A4.4 Würdigung der Anhörung**

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht. Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 adressiert wurden:

- Berücksichtigung von Surrogatbehandlungen (Abschnitt A4.1),

- die Aufnahme der OCT in die europäische Leitlinie der European Society of Retina Specialists (EURETINA).

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.7 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 bzw. A2.2 dargestellt.

#### **A4.4.1 Anmerkungen zum Hintergrund**

*Eine Stellungnahme fordert, dass bei der Beschreibung des kontinuierlichen Behandlungsschemas auch die zweimonatlichen Behandlungsintervalle mit genannt werden sollen. Die Aussage im Hintergrund „Innerhalb des kontinuierlichen Behandlungsschemas erhält der Patient in fixen Abständen (in der Regel in monatlichen Intervallen) eine Injektion“ sei nicht zutreffend.*

Innerhalb des kontinuierlichen Behandlungsschemas sind auch andere Intervalle als die monatlichen Injektionsabstände möglich. Die Beschreibung im Hintergrund lässt diese Möglichkeit offen.

*Eine Stellungnahme kritisiert, dass die Laserbehandlung im Kapitel zum Hintergrund nicht genannt wurde. Außerdem weisen die Autoren der Stellungnahme darauf hin, dass Steroide bei DMÖ nur als Second-Line-Therapie eingesetzt werden und für die nAMD-Behandlung nicht zugelassen sind.*

Der Hintergrund (Kapitel 1) ist keine vollständige Abhandlung aller Behandlungsmöglichkeiten in den beiden Indikationen. Der Berichtsfragestellung entsprechend wird in diesem Kapitel primär die intravitreal-medikamentöse Behandlung abgehandelt. Eine genaue Differenzierung, welche Medikamente in welcher Indikation zugelassen und eingesetzt werden, erscheint jedoch nicht erforderlich.

Insgesamt ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

#### **A4.4.2 Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)**

*Eine Stellungnahme weist darauf hin, dass neben den Ergebnissen aus RCTs auch Daten aus der Versorgungsforschung ergänzend herangezogen werden können zur Klärung der Berichtsfragestellung. Die Stellungnahme fordert, dass insbesondere bei Vorliegen einer geringen Anzahl von RCTs Ergebnisse aus „Real Life Evidence“ Berücksichtigung finden sollten, damit Datenlücken geschlossen werden können.*

Im Vorbericht konnte gezeigt werden, dass RCTs zu der Berichtsfragestellung vorliegen. Die geringe Anzahl der eingeschlossenen RCTs ist keine hinreichende Begründung, um Studien niedriger Evidenz heranzuziehen.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

#### **A4.4.3 Anmerkungen zum Studienpool des Vorberichts**

##### **A4.4.3.1 Eingeschlossene Studien ungeeignet zur Beantwortung der Berichtsfragestellung**

*2 Stellungnehmende halten die beiden im Vorbericht eingeschlossenen Studien (OZDRY und OCTAVE) für nicht geeignet, um die Fragestellung des Berichts beantworten zu können.*

*Das in der OZDRY-Studie gewählte Behandlungsintervall mit einer Mindestdauer von 4 Monaten stellt nach Meinung eines Stellungnehmenden wahrscheinlich eine relevante Unterbehandlung des DMÖ dar. Die Stellungnehmenden verweisen dabei auf die Ergebnisse der MEAD-Studie [111].*

Die Autoren der OZDRY-Studie sprechen in ihrer Publikation die Problematik an, dass zurzeit Unsicherheit bei der Festlegung des bestmöglichen Behandlungsintervalls besteht für die Behandlung des DMÖ mit Dexamethason. Vor diesem Hintergrund wurde ein Behandlungsintervall von weniger als 6 Monaten festgelegt. Das in der OZDRY-Studie gewählte minimale Behandlungsintervall im PRN-Behandlungsschema entspricht den Empfehlungen aktueller Leitlinien [7] und der Fachinformation zu Dexamethason [112], die eine Wiederholungsbehandlung nach „ungefähr sechs Monaten“ befürworten. In der OZDRY-Studie kann unter dem pro-re-nata-Schema frühestens nach 4 Monate eine erneute Behandlung erfolgen. Verglichen wird mit einem (in der Studie als Prüfintervention bezeichnetem) festen Nachbehandlungsintervall von 5 Monaten. Somit kann der in der Studie angestellte Vergleich formal als „fair“ bezeichnet werden. Ob Behandlungsintervalle von unter 6 Monaten tatsächlich vorteilhaft sind, ist jedoch nicht belegt, weil in der MEAD-Studie allein 6-monatige Intervalle untersucht wurden [111].

*Das in der OZDRY-Studie definierte Wiederbehandlungskriterium von  $\geq 300 \mu\text{m}$  entspricht laut einem Stellungnehmenden nicht den Empfehlungen der internationalen Leitlinien. Diese würden eine Wiederbehandlung bei einer signifikanten Zunahme ( $\geq 10\%$ ) der Netzhautdicke empfehlen.*

Die von dem Stellungnehmenden erwähnten internationalen Leitlinien wurden nicht genauer benannt oder referenziert. Die Nationale VersorgungsLeitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ gibt hierzu keine Empfehlung ab.

*Ein Stellungnehmender weist darauf hin, dass Steroide zur Behandlung des DMÖ als Second-Line-Therapie eingesetzt werden. Es müsse berücksichtigt werden, wenn die Indikation in der OZDRY-Studie davon abweicht.*

In der OZDRY-Studie wurden Patienten mit einem therapierefraktären DMÖ eingeschlossen. Demnach wird Ozurdex (Dexamethason) in der Studie als Second-Line-Therapie eingesetzt. In der Studie selbst wird über zahlreiche Vorbehandlungen der Patienten berichtet. Ein Widerspruch zu den in der Nationalen VersorgungsLeitlinie ausgesprochenen Empfehlungen ist hier nicht zu erkennen.

*Ein Stellungnehmender hält die Studiendauer der OZDRY-Studie für zu kurz und geht davon aus, dass Unterschiede zwischen den untersuchten Behandlungsarmen erst nach längerer Zeit (größer 12 Monate) evident werden, da in der Studie ein länger wirksames Steroid zum Einsatz kommt und in beiden Behandlungsarmen maximal 3 Injektionen möglich waren. Die Studie sei daher nicht geeignet zur Bewertung der OCT in der Therapiesteuerung.*

Dass eine Studie aufgrund einer kurzen Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer geringe Aussicht bietet, einen möglichen Effekt statistisch signifikant nachweisen zu können, ist für die Bewertung wenig relevant, weil das Bewertungsfazit im negativen Fall weniger auf den Nachweis eines Nichtnutzens als vielmehr auf den Nichtnachweis eines Nutzens abstellt.

*2 Stellungnehmende merkten kritisch an, dass die OCTAVE-Studie aufgrund des frühzeitigen Studienabbruchs und des damit einhergehenden Verlustes der Power nur eine eingeschränkte Aussagekraft habe und nicht als Entscheidungsgrundlage für die Nutzenwertung geeignet sei.*

Den Stellungnehmenden wird zugestimmt, dass die OCTAVE-Studie bedingt durch den frühzeitigen Studienabbruch nicht die vorab festgelegte Patientenzahl für den primären Endpunkt erreicht hat und somit von einer geringen Power auszugehen ist. Dass eine Studie aufgrund einer kleinen Stichprobengröße geringe Aussicht bietet, einen möglichen Effekt statistisch signifikant nachweisen zu können, ist für die Bewertung wenig relevant, weil das Bewertungsfazit im negativen Fall weniger auf den Nachweis eines Nichtnutzens als vielmehr auf den Nichtnachweis eines Nutzens abstellt.

Insgesamt ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

#### **A4.4.4 Eingeschlossene Studie erfüllt nicht die Kriterien für den Studieneinschluss**

*Ein Stellungnehmender ist der Ansicht, dass für die im Vorbericht eingeschlossene OCTAVE-Studie das Einschlusskriterium E6 „Vollpublikation verfügbar“ nicht erfüllt ist.*

Als Vollpublikation gilt – wie in der Fußnote zum Einschlusskriterium E6 erläutert – jedes Dokument, das „den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind“. Das Einschlusskriterium E6 ist demnach für die OCTAVE-Studie erfüllt. Zu dieser Studie wurde im Rahmen der Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen ein Studienbericht übermittelt. Die zur Verfügung gestellten Dokumente unterliegen der Vertraulichkeit. Jedoch sind die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik

und -ergebnissen nicht vertraulich und wurden für die Nutzenbewertung herangezogen und folglich im Bericht dargestellt. Damit ist das zentrale Kriterium erfüllt, dass nämlich dem Leser die bewertungsrelevanten Informationen aus der Studie öffentlich zur Verfügung stehen, auch wenn eine Vollpublikation im Sinne eines Zeitschriftenartikels nicht vorliegt.

#### **A4.4.5 Studien mit Einschlussforderung**

*In einer Stellungnahme wird der Einschluss der TREX-Studien gefordert. Hierfür sei das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention: diagnostische Strategie ohne Anwendung der OCT oder eine alternative Anwendungsstrategie mit OCT) erfüllt.*

Die TREX-DME-Studie [61] war zum Zeitpunkt der bibliografischen Recherche noch nicht veröffentlicht. Hier war nur der Eintrag im Studienregister verfügbar. Daher wurde diese Studie als Studie unklarer Relevanz mit aufgenommen. Die TREX-AMD-Studie [59] war in den Vorbericht nicht eingeschlossen worden, weil sich die beiden Studiengruppen nicht allein hinsichtlich der Verwendung der OCT unterschieden, sondern neben der OCT auch andere diagnostische Modalitäten im Interventionsarm verwendet wurden, die im Vergleichsarm nicht verwendet wurden. Somit war die Studie ausgeschlossen worden, weil im Vergleichsarm die weiteren diagnostischen Verfahren nicht zum Einsatz kamen. Da sich durch die Information aus Autorenanfragen inzwischen ein Einschluss der TREX-AMD- und auch der TREX-DME-Studie ergeben hat, haben sich die Hinweise der Stellungnehmenden ohnehin überholt, weil die erforderlichen Änderungen für den Abschlussbericht sich bereits über die Autorenanfragen ergeben haben.

*Eine Stellungnahme forderte, Studien mit kombinierten Wiederbehandlungskriterien zu berücksichtigen, bei denen der OCT-Befund in bedeutendem Anteil für die Entscheidung zur Wiederbehandlung verantwortlich war. Der Stellungnehmende verweist auf die CATT- und die IVAN-Studie. Es wird darauf hingewiesen, dass die Autoren der Studien eine Auswertung der tatsächlich angewendeten Wiederbehandlungskriterien auf einem Kongress vorgestellt haben. Der Stellungnehmende rät an, diese Daten zu berücksichtigen und die Autoren anzufragen.*

Die von dem Stellungnehmenden präsentierten Ergebnisse zur CATT- und IVAN-Studie liegen dem IQWiG inzwischen vor. Die Autoren wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung zum Abschlussbericht diesbezüglich angefragt. Die zur Verfügung gestellten, bislang unveröffentlichten Auswertungen zeigen, dass die Entscheidung zur Wiederbehandlung in 96 % bzw. 98 % in der CATT- bzw. IVAN-Studie über den OCT-Befund erfolgte. Die beiden Studien werden somit in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da über 80 % der Patienten eine rein OCT-gesteuerte Therapie erhalten haben.

*Ein Stellungnehmender weist darauf hin, dass die TREND-Studie im Vorbericht genannt wurde und die Auswertung der Studie noch aussteht.*

Die Relevanz der Studie wurde gemäß den Einschlusskriterien überprüft und verneint. Die Studie vergleicht eine monatliche Behandlung der nAMD mit Ranibizumab gegen ein Treat-and-Extend-Schema. Die Therapiesteuerung erfolgt über die Bestimmung der Sehschärfe und den OCT-Befund. Über eine Rückfrage bei dem Hersteller Novartis ist bekannt, dass weniger als 80 % der Patienten eine rein OCT-gesteuerte Therapie erhalten haben. Somit erfüllt die Studie nicht die Einschlusskriterien.

Die Studien CATT, IVAN, TREX-DME und TREX-AMD werden in den Abschlussbericht eingeschlossen, da die Antworten der Autoren weitere Informationen enthielten zu dem Anteil der OCT an der Therapiesteuerung. Die TREND-Studie wird ausgeschlossen.

#### **A4.4.6 Bewertung und Interpretation der eingeschlossenen Studien**

##### **Therapieabbruch wegen UE**

*Eine Stellungnahme kritisiert, dass für die OCTAVE-Studie die Ursachen des Therapieabbruchs wegen UE nicht genau genug beschrieben worden sind, um eine kritische Bewertung zu ermöglichen. Die Stellungnehmenden weisen darauf hin, dass ein Therapieabbruch nicht zwingend als Nachteil des Verfahrens zu interpretieren sei. Es sei davon auszugehen, dass die OCT-Bewertung eine frühe Identifikation eines sinnvollen Therapieabbruchs ermöglicht.*

Bei dem im Vorbericht betrachteten Endpunkt handelt es sich um einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Das Auftreten eines UE wird also vorausgesetzt und ist für den Patienten grundsätzlich negativ zu bewerten. Die Entscheidung über den Therapieabbruch wegen UE erfolgt außerdem nicht zwingend auf Basis des OCT-Befunds.

*Eine weitere Stellungnahme führt mögliche Gründe für den Unterschied der Therapieabbrüche wegen UE in der OCTAVE-Studie an. Es wird angesprochen, dass die UE kein Muster oder Häufungen eines bestimmten Krankheitsbildes erkennen lassen. Weiter wird ausgeführt, dass der Anteil der 85-jährigen Personen sowie der Männeranteil in der Sehschärfe + OCT-Behandlungsgruppe deutlich höher waren als in der Vergleichsgruppe (sehschärfegesteuerte Behandlung). Die Stellungnehmenden schlussfolgern, dass die ungleiche Verteilung der Therapieabbrüche nicht auf eine Anwendung der OCT zurückgeführt werden kann.*

Die Stellungnehmenden nennen weitere Interpretationsansätze, letztendlich können die angeführten Daten das Ergebnis aber nicht abschließend erklären.

Insgesamt ergibt sich hieraus kein Änderungsbedarf für den Bericht.

##### **Nicht okuläre SUE**

*Eine Stellungnahme sieht eine Fehlinterpretation der nicht okulären SUE in der OCTAVE-Studie. Die Stellungnahme bezieht sich hierbei auf den folgenden Satz im Vorbericht: „Somit ergibt sich hinsichtlich der nicht okulären SUE ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der*

*Sehschärfe + OCT-gesteuerten Behandlung“. In der Stellungnahme wird bemängelt, dass die Plausibilität eines möglichen Kausalzusammenhangs (Tabelle 25 des Vorberichts) nicht durch Analysen anderer Studiendaten überprüft worden sei. Die sehr wahrscheinlich zufällige Assoziation sei nicht ausreichend diskutiert worden. Eine weitere Stellungnahme führt mögliche Erklärungsansätze für eine zufällige Assoziation an, die in gleicher Weise schon für das Ergebnis des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE genannt wurden.*

Im Vorbericht wird die Möglichkeit berücksichtigt und für wahrscheinlich gehalten, dass es sich bei dem statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten der nicht okulären SUE um einen zufallsbedingten Unterschied handelt. Aus dem vorliegenden Studienbericht zur OCTAVE-Studie wurden alle verfügbaren Informationen dazu extrahiert. Die weiteren Ausführungen der Stellungnehmenden können das Ergebnis nicht abschließend klären.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

#### **A4.4.7 Anmerkungen zur Methodik**

##### **A4.4.7.1 Vergleichsintervention**

*Ein Stellungnehmender ist der Auffassung, dass für den Vorbericht von der falschen Voraussetzung ausgegangen worden ist, es gäbe ein sehschärfegesteuertes oder andere OCT-freie variable Therapieschemata. Die Entscheidung über eine Wiederbehandlung erfolge regelhaft aus einer Kombination der Ergebnisse von bestkorrigierter Sehschärfe, Ophthalmoskopie der Netzhaut, OCT-Untersuchung und ggf. auch der Fluoreszeinangiografie. Der Stellungnehmende hält darüber hinaus den Vergleich zur fixen monatlichen Behandlung allein für untauglich, weil eine solche Behandlung ohne Möglichkeit der Therapiereduzierung oder -Beendigung eine Überbehandlung sei.*

Als Vergleichsintervention wird eine Behandlungsstrategie ohne OCT gefordert. Zum einen kommen hier sehschärfegesteuerte oder andere OCT-freie variable Therapieschemata infrage, und es ist für die Bewertung nicht relevant, ob und in welcher Form derlei Schemata tatsächlich in der klinischen Praxis oder in Studien angewendet werden. Zum anderen kommt auch der Verzicht auf jegliche Therapiesteuerung, also ein fixes Schema, als Vergleichsintervention in Betracht. Dass eine solche Therapie eine Überbehandlung darstellt, ist eine (unbelegte) Annahme des Stellungnehmenden, die im Wesentlichen der Berichtsfragestellung entspricht.

*Ein Stellungnehmender erachtet es als sinnvoll, im Bericht alternative diagnostische Verfahren im Hinblick auf ihre Eignung als Vergleichsdiagnostik detaillierter zu beschreiben und zu analysieren. Der Stellungnehmende bezieht sich dabei auf folgende Aussage (Vorbericht Kapitel A2.1.1.4, S. 22): „Eine Bewertung von Testgütestudien ist nicht vorgesehen, auch weil ein sicherer und unabhängiger diagnostischer Referenzstandard nicht bekannt ist“ und ist der Meinung, dass die Aussage (Vorbericht Kapitel 1, S. 1) „Die FAG*

*gilt dabei als diagnostische Standardmethode für die Erstdiagnose der nAMD“ dann revidiert werden müsse.*

Ein etabliertes Standardverfahren in der klinischen Praxis setzt nicht zwingend eine Evidenzbewertung voraus. Die Stellungnehmenden beschreiben selbst, dass „eine Diskrepanz zwischen dem Stellenwert des diagnostischen Verfahrens im klinischen Alltag und dem Vorhandensein hochwertiger Studien bestehen [kann]“ (Stellungnahme DOG und BVA S. 3). Die Evidenzbewertung anderer diagnostischer Verfahren außer der OCT ist nicht Gegenstand der Nutzenbewertung. Dass eine Methode in diagnostischen Studien als Referenzstandard eingesetzt wird, bedeutet nicht, dass diese Methode als medizinischer Standard gelten kann, da der Begriff „Standard“ hier 2 unterschiedliche Bedeutungen hat.

#### **A4.4.7.2 Patientenrelevante Endpunkte**

##### **Anzahl der intravitrealen Injektionen**

*Ein Stellungnehmender verweist darauf, dass in der Bewertung des VEGF-Inhibitors Aflibercept [113] die Anzahl der intravitrealen Injektionen vom IQWiG nicht als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft wurde.*

Der Stellungnehmende bezieht sich auf die Dossierbewertung A12-19 [113], die auf Basis eines von ihm vorgelegten Dossiers durchgeführt wurde. In diesem Dossier geht der Stellungnehmende davon aus, dass jede intravitreale Injektion das gleiche Risiko für ein Schadensereignis birgt, und postuliert deshalb einen Vorteil für Interventionen, die weniger intravitreale Injektionen erfordern. Diese Argumentation wurde durch die Daten der vorgelegten Studien nicht gestützt. Aus der Argumentation wurde darüber hinaus deutlich, dass nicht die Injektion selbst, sondern die dabei potenziell entstehenden Schadensereignisse als relevant anzusehen sind. Diese Einschätzung wurde vom IQWiG geteilt.

Als Änderung für den Bericht ergibt sich, dass die Anzahl der intravitrealen Injektionen im Abschlussbericht nicht als patientenrelevant, sondern nur ergänzend als interventions- und erkrankungsbezogener Aufwand der Behandlung berücksichtigt wird.

##### **Patientenrelevante Endpunkte in Screening-Studien**

*Ein Stellungnehmender merkt an, dass es nicht nachvollziehbar sei, wenn Parameter wie „Proportion of participants with Diabetic Maculopathy (DME)“, „Screening Adherence (rate of screening via primary assigned screening method)“ und „Proportion of participants with Actionable Eye Disease (AED)“ nicht als patientenrelevant eingestuft werden.*

Die hier genannten Endpunkte werden innerhalb einer derzeit laufenden Screening-Studie erhoben. Der Nutzen von Screening-Maßnahmen zeigt sich regelhaft nicht an dem Anteil der diagnostizierten oder therapierten Fälle, sondern wird daran gemessen, ob diese Behandlung insgesamt zu weniger Mortalität und Morbidität sowie zu mehr Lebensqualität führt.

Daher ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

## A5 Literatur

1. Finger RP, Fimmers R, Holz FG, Scholl HP. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(8): 1061-1067.
2. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735): 124-136.
3. American Academy of Ophthalmology. Diabetic retinopathy [online]. 2014 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014>.
4. Grehn F. *Augenheilkunde*. Berlin: Springer; 2012.
5. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2606-2617.
6. Lang GK (Ed). *Augenheilkunde*. Stuttgart: Thieme; 2014.
7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes; Langfassung; Version 1 [online]. 09.2015 [Zugriff: 09.02.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001bl\\_S3\\_Netzhautkomplikationen\\_Typ-2-Diabetes\\_2015-09.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001bl_S3_Netzhautkomplikationen_Typ-2-Diabetes_2015-09.pdf).
8. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA: die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration; therapeutische Strategien [online]. 11.2014 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: [http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie\\_bei\\_der\\_neovask\\_Therapeut\\_Strategie.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf).
9. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme von DOG, Retinologische Gesellschaft und BVA: Therapie der diabetischen Makulopathie [online]. 04.2013 [Zugriff: 11.02.2016]. URL: [http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme\\_zur\\_Therapie\\_der\\_diabetischen\\_Makulopathie\\_5.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_zur_Therapie_der_diabetischen_Makulopathie_5.pdf).
10. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98(9): 1144-1167.
11. Mowatt G, Hernandez R, Castillo M, Lois N, Elders A, Fraser C et al. Optical coherence tomography for the diagnosis, monitoring and guiding of treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014; 18(69): 1-254.

12. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(1): 45-88.
13. Medical Advisory Secretariat. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009; 9(13): 1-22.
14. Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (1): CD008081.
15. Pron G. Optical coherence tomography monitoring strategies for A-VEGF-treated age-related macular degeneration: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2014; 14(10): 1-64.
16. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetische Retinopathie. *Dtsch Arztebl International* 2010; 107(5): 75-84.
17. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (8): CD005139.
18. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1432-1444.
19. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116(1): 57-65 e55.
20. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419-1431.
21. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Altersabhängige Makuladegeneration AMD: Leitlinie Nr. 21 [online]. 30.10.2015 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://augeninfo.de/leit/leit21.pdf>.
22. Castillo MM, Mowatt G, Elders A, Lois N, Fraser C, Hernandez R et al. Optical coherence tomography for the monitoring of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Ophthalmology* 2015; 122(2): 399-406.
23. Mitchell P, Foran S. Anti-VEGF-Therapie der AMD: Ergebnisse und Leitlinien. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (Ed). *Altersabhängige Makuladegeneration*. Berlin: Springer; 2011. S. 238-249.
24. American Academy of Ophthalmology Retina. Age-related macular degeneration [online]. 01.2015 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://www.aao.org/Assets/db935a77-1997-4d60-b850-71b7602f46e2/635582143853270000/age-related-macular-degeneration-ppp-pdf>.

25. Schmucker C. Eine Bewertung des OCT-Verfahrens in den Indikationen neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration und diabetische Retinopathie: systematische Übersichtsarbeit [online]. 26.11.2014 [Zugriff: 29.02.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3191/2015-04-16\\_135-SN\\_Einleitung-Beratungsverfahren\\_OCT\\_Antrag-Anlage.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3191/2015-04-16_135-SN_Einleitung-Beratungsverfahren_OCT_Antrag-Anlage.pdf).
26. Altaweel MM, Daniel E, Martin DF, Mitra RA, Grunwald JE, Lai MM et al. Outcomes of eyes with lesions composed of >50% blood in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2015; 122(2): 391-398.e5.
27. Cuilla TA, Ying GS, Maguire MG, Martin DF, Jaffe GJ, Grunwald JE et al. Influence of the vitreomacular interface on treatment outcomes in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015; 122(6): 1203-1211.
28. Daniel E, Shaffer J, Ying GS, Grunwald JE, Martin DF, Jaffe GJ et al. Outcomes in eyes with retinal angiomatous proliferation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2016; 123(3): 609-616.
29. Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, Jaffe GJ, Martin DF, Fine SL et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121(3): 656-666.
30. DeCroos FC, Toth CA, Stinnett SS, Heydary CS, Burns R, Jaffe GJ. Optical coherence tomography grading reproducibility during the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2012; 119(12): 2549-2557.
31. Folgar FA, Jaffe GJ, Ying GS, Maguire MG, Toth CA. Comparison of optical coherence tomography assessments in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121(10): 1956-1965.
32. Gewaily DY, Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Maguire MG, Daniel E et al. Delayed patchy choroidal filling in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Am J Ophthalmol* 2014; 158(3): 525-531.e2.
33. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying GS, Maguire MG, Toth CA et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 150-161.
34. Grunwald JE, Daniel E, Ying GS, Pistilli M, Maguire MG, Alexander J et al. Photographic assessment of baseline fundus morphologic features in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2012; 119(8): 1634-1641.
35. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Martin DF. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015; 122(4): 809-816.
36. Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013; 120(9): 1860-1870.

37. Kim BJ, Ying GS, Huang J, Levy NE, Maguire MG. Sporadic visual acuity loss in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Am J Ophthalmol* 2014; 158(1): 128-135.e10.
38. Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, Ying GS, Toth CA, Martin DF et al. Outer retinal tubulation in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2423-2431.
39. Maguire MG, Daniel E, Shah AR, Grunwald JE, Hagstrom SA, Avery RL et al. Incidence of choroidal neovascularization in the fellow eye in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013; 120(10): 2035-2041.
40. Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Ebenezer D, Grunwald JE et al. Five-Year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016; 123(8): 1751-1761.
41. Maguire MG, Ying GS, Jaffe GJ, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE et al. Single-nucleotide polymorphisms associated with age-related macular degeneration and lesion phenotypes in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(6): 674-681.
42. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119(7): 1388-1398.
43. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364(20): 1897-1908.
44. Meredith TA, McCannel CA, Barr C, Doft BH, Peskin E, Maguire MG et al. Postinjection endophthalmitis in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2015; 122(4): 817-821.
45. Sharma S, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Maguire MG, Ying GS et al. Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016; 123(4): 865-875.
46. Willoughby AS, Ying GS, Toth CA, Maguire MG, Burns RE, Grunwald JE et al. Subretinal hyperreflective material in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015; 122(9): 1846-53.e5.
47. Ying GS, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120(1): 122-129.
48. Ying GS, Kim BJ, Maguire MG, Huang J, Daniel E, Jaffe GJ et al. Sustained visual acuity loss in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(8): 915-921.

49. Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Ferris FL, Jaffe GJ, Grunwald JE et al. Association of baseline characteristics and early vision response with 2-year vision outcomes in the comparison of AMD treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2015; 122(12): 2523-2531.e1.
50. Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Grunwald JE, Ahmed O, Martin DF. Association between antiplatelet or anticoagulant drugs and retinal or subretinal hemorrhage in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016; 123(2): 352-360.
51. Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, Sturgill-Short GM, Huang J, Maguire MG et al. VEGFA and VEGFR2 gene polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy: comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(5): 521-527.
52. Hagstrom SA, Ying GS, Maguire MG, Martin DF, Gibson J, Lotery A et al. VEGFR2 gene polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122(8): 1563-1568.
53. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes S, Lotery AJ, Dakin HA et al. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess* 2015; 19(78): 1-298.
54. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9900): 1258-1267.
55. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; 119(7): 1399-1411.
56. Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open* 2014; 4(7): e005094.
57. Foss AJE, Scott LJ, Rogers CA, Reeves BC, Ghanchi F, Gibson J et al. Changes in intraocular pressure in study and fellow eyes in the IVAN trial. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(12): 1662-1667.
58. Lotery AJ, Gibson J, Cree AJ, Downes SM, Harding SP, Rogers CA et al. Pharmacogenetic associations with vascular endothelial growth factor inhibition in participants with neovascular age-related macular degeneration in the IVAN study. *Ophthalmology* 2013; 120(12): 2637-2643.
59. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology* 2015; 122(12): 2514-2522.

60. Novartis. A 24-month, phase 3b, randomized, double-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of two treatment regimens of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections guided by functional and/or anatomical criteria, in patients with neovascular age-related macular degeneration (OCTAVE); study CRFB002A2405; abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
61. Payne JF, Wykoff CC, Clark WL, Bruce BB, Boyer DS, Brown DM. Randomized trial of treat and extend ranibizumab with and without navigated laser for diabetic macular edema: TREX-DME 1 year outcomes. *Ophthalmology* 2017; 124(1): 74-81.
62. Ramu J, Yang Y, Menon G, Bailey C, Narendran N, Bunce C et al. A randomized clinical trial comparing fixed vs pro-re-nata dosing of Ozurdex in refractory diabetic macular oedema (OZDRY study). *Eye (Lond)* 2015; 29(12): 1603-1612.
63. El-Mollayess GM, Mahfoud Z, Schakal AR, Salti HI, Jaafar D, Bashshur ZF. Fixed-interval versus OCT-guided variable dosing of intravitreal bevacizumab in the management of neovascular age-related macular degeneration: a 12-month randomized prospective study. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(3): 481-489.e1.
64. Brown DM, Chen E, Mariani A, Major JC Jr. Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point. *Ophthalmology* 2013; 120(2): 349-354.
65. Wykoff CC, Brown DM, Chen E, Major JC, Croft DE, Mariani A et al. SAVE (super-dose anti-VEGF) trial: 2.0 mg ranibizumab for recalcitrant neovascular age-related macular degeneration; 1-year results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013; 44(2): 121-126.
66. Toth CA, Decroos FC, Ying GS, Stinnett SS, Heydary CS, Burns R et al. Identification of fluid on optical coherence tomography by treating ophthalmologists versus a reading center in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Retina* 2015; 35(7): 1303-1314.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
68. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
69. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.

70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
71. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
72. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
73. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
74. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
75. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
76. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0* [online]. 03.2011 [Zugriff: 08.03.2017]. URL: <http://handbook.cochrane.org/>.
77. University of Pennsylvania. Comparison of age-related macular degeneration treatments trials: Lucentis-Avastin trial; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.10.2016 [Zugriff: 03.02.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00593450>.
78. University of Pennsylvania. Comparison of age-related macular degeneration treatments trials: Lucentis-Avastin trial; study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.10.2016 [Zugriff: 03.02.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00593450>.
79. Wykoff CC. Treat & extend treatment with 0.5mg ranibizumab vs monthly treatment with 0.5mg ranibizumab: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.08.2016 [Zugriff: 03.02.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748292>.
80. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and safety of two treatment regimens of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections guided by functional and/or anatomical criteria, in patients with neovascular age-related macular degeneration (OCTAVE): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.10.2015 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780935>.
81. Novartis Pharma Services. A 24-month, phase IIIb, randomized, double-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of two treatment regimens of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections guided by functional and/or anatomical criteria, in patients with neovascular age-related macular degeneration (OCTAVE) [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004959-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004959-39).

82. Novartis Pharma Services. A 24-month, phase 3b, randomized, double-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of two treatment regimens of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections guided by functional and/or anatomical criteria, in patients with neovascular age-related macular degeneration (OCTAVE): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 24.07.2016 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004959-39/results>.
83. Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust. Multicentre randomised clinical trial comparing fixed vs pro re nata (PRN) dosing of 700 µg dexamethasone (OZDRY): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.07.2013 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892163>.
84. Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust. A multicentre prospective open-label randomised clinical trial comparing the efficacy of fixed versus PRN dosing of 700 µg dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEX PS DDS) in patients with refractory diabetic macular oedema [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-003661-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003661-17).
85. Palmetto Retina Center. A safety and efficacy trial of a treat and extend protocol using ranibizumab with and without laser photocoagulation for diabetic macular edema (TREX-DME): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.10.2015 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934556>.
86. Brown DM. A study of intravitreal injections of 2.0mg ranibizumab in subjects with chronic fluid on OCT post multiple injections with ranibizumab (Super-dose Anti-VEgf SAVE Trial) (SAVE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.11.2016 [Zugriff: 03.03.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01025232>.
87. Brown DM. A study of intravitreal injections of 2.0mg ranibizumab in subjects with chronic fluid on OCT post multiple injections with ranibizumab (Super-dose Anti-VEgf SAVE Trial) (SAVE): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.11.2016 [Zugriff: 03.03.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01025232>.
88. Western University. CLEAR SIGHT: a trial of non-mydratic ultra-widefield retinal imaging to screen for diabetic eye disease; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.03.2016 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579837>.
89. Retina Macula Institute. Study investigating OCT, multifocal ERG, and microperimetry in monthly versus PRN ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.03.2013 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00764738>.
90. Pacific Eye Associates. HiPED: high dose lucentis for persistent pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration (HiPED); full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.03.2016 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189019>.

91. Retinal Consultants of Arizona. Impact of home monitoring to decrease the treatment burden for neovascular age-related macular degeneration (AMD) (Liberty): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.10.2015 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863199>.
92. Center for Genetic Engineering and Biotechnology. CIGB-247-V vaccine in age-related macular degeneration, phase I-II randomized [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform. 16.08.2016 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000189>.
93. Retina Vitreous Associates of Florida. Dosing study of ranibizumab for diabetic retinal and macular edema: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.11.2014 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476449>.
94. Cleveland Clinic Foundation. Safety and efficacy of ranibizumab for diabetic macular edema (REACT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2016 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982435>.
95. California Retina Consultants. Variable interval versus set interval aflibercept for DME (EVADE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.01.2016 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392364>.
96. Vitreo-Retinal Associates. Ranibizumab in residual diabetic macular edema following previous anti-VEGF therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.03.2014 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472510>.
97. Bayer. Japanese treat and extend study of aflibercept in neovascular age-related macular degeneration [online]. In: Bayer Clinical Trials Registry. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <http://pharma.bayer.com/en/innovation-partnering/clinical-trials/trial-finder/trial-finder-details/?trialid=17668>.
98. Sociedad Española de Retina y Vítreo. A 12-month, phase IV, open-label, randomized, 2-arm, multicenter study assessing the efficacy and safety of a flexible individualized ?wait and extend? PRN regimen versus a PRN stabilization-criteria driven regimen with monthly assessments of 0.5mg ranibizumab intravitreal injections patients with naive choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-003431-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003431-37).
99. Pacific Eye Associates. Lucentis for age-related macular degeneration pigment epithelial detachments (DETAIL): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.04.2012 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00590694>.
100. University Health Network. Wet AMD recurrence rate in patients stable on three month ranibizumab dosing: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.09.2016 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453920>.

101. Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild. The impact of two strategies in the monitoring of exudative ARMD on the visual acuity (by OCT B scan or OCT angiography): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.08.2016 [Zugriff: 03.02.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02868086>.
102. Mie University School of Medicine. Vitreous injection of anti vascular endothelium growth factor for macular edema [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 21.10.2013 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000014132](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014132).
103. South Coast Retina Center. The effect of intravitreal ranibizumab on visual acuity and hard exudate resolution in the treatment of diabetic macular edema with center involved edema and lipid exudates: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2016 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448446>.
104. Royal Group of Hospitals Trust. A randomised controlled trial of alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation [online]. In: ISRCTN Registry. 14.04.2016 [Zugriff: 02.03.2017]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN92166560>.
105. 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.
106. 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.
107. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z et al. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120(5): 1046-1056.
108. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119(8): 1658-1665.
109. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinie Nr. 20: diabetische Retinopathie [online]. 22.09.2011 [Zugriff: 19.08.2016]. URL: <http://augeninfo.de/leit/leit20.pdf>.
110. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 193-201.
111. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(10): 1904-1914.
112. Allergan. OZURDEX 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 06.03.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/pdf/012549>.

113. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aflibercept (Eylea): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-19 [online].

13.03.2013 [Zugriff: 17.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 156). URL:

[https://www.iqwig.de/download/A12-19\\_Aflibercept\\_Eylea\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGBV.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-19_Aflibercept_Eylea_Nutzenbewertung_35a_SGBV.pdf).

114. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

115. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0.

20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL:

[http://handbook.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_searching\\_for\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### CATT

Altaweel MM, Daniel E, Martin DF, Mittra RA, Grunwald JE, Lai MM et al. Outcomes of eyes with lesions composed of >50% blood in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2015; 122(2): 391-398.e5.

Cuilla TA, Ying GS, Maguire MG, Martin DF, Jaffe GJ, Grunwald JE et al. Influence of the vitreomacular interface on treatment outcomes in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015; 122(6): 1203-1211.

Daniel E, Shaffer J, Ying GS, Grunwald JE, Martin DF, Jaffe GJ et al. Outcomes in eyes with retinal angiomatous proliferation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2016; 123(3): 609-616.

Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, Jaffe GJ, Martin DF, Fine SL et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121(3): 656-666.

DeCroos FC, Toth CA, Stinnett SS, Heydary CS, Burns R, Jaffe GJ. Optical coherence tomography grading reproducibility during the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2012; 119(12): 2549-2557.

Folgar FA, Jaffe GJ, Ying GS, Maguire MG, Toth CA. Comparison of optical coherence tomography assessments in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121(10): 1956-1965.

Gewaily DY, Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Maguire MG, Daniel E et al. Delayed patchy choroidal filling in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Am J Ophthalmol* 2014; 158(3): 525-531.e2.

Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying GS, Maguire MG, Toth CA et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 150-161.

Grunwald JE, Daniel E, Ying GS, Pistilli M, Maguire MG, Alexander J et al. Photographic assessment of baseline fundus morphologic features in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2012; 119(8): 1634-1641.

Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Martin DF. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015; 122(4): 809-816.

Hagstrom SA, Ying GS, Maguire MG, Martin DF, Gibson J, Lotery A et al. VEGFR2 gene polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122(8): 1563-1568.

Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, Sturgill-Short GM, Huang J, Maguire MG et al. VEGFA and VEGFR2 gene polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy: comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(5): 521-527.

Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013; 120(9): 1860-1870.

Kim BJ, Ying GS, Huang J, Levy NE, Maguire MG. Sporadic visual acuity loss in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Am J Ophthalmol* 2014; 158(1): 128-135.e10.

Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, Ying GS, Toth CA, Martin DF et al. Outer retinal tubulation in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2423-2431.

Maguire MG, Daniel E, Shah AR, Grunwald JE, Hagstrom SA, Avery RL et al. Incidence of choroidal neovascularization in the fellow eye in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013; 120(10): 2035-2041.

Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Ebenezer D, Grunwald JE et al. Five-Year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016; 123(8): 1751-1761.

Maguire MG, Ying GS, Jaffe GJ, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE et al. Single-nucleotide polymorphisms associated with age-related macular degeneration and lesion phenotypes in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(6): 674-681.

Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119(7): 1388-1398.

Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364(20): 1897-1908.

Meredith TA, McCannel CA, Barr C, Doft BH, Peskin E, Maguire MG et al. Postinjection endophthalmitis in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2015; 122(4): 817-821.

Sharma S, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Maguire MG, Ying GS et al. Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016; 123(4): 865-875.

Willoughby AS, Ying GS, Toth CA, Maguire MG, Burns RE, Grunwald JE et al. Subretinal hyperreflective material in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015; 122(9): 1846-53.e5.

Ying GS, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120(1): 122-129.

Ying GS, Kim BJ, Maguire MG, Huang J, Daniel E, Jaffe GJ et al. Sustained visual acuity loss in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(8): 915-921.

Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Ferris FL, Jaffe GJ, Grunwald JE et al. Association of baseline characteristics and early vision response with 2-year vision outcomes in the comparison of AMD treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2015; 122(12): 2523-2531.e1.

Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Grunwald JE, Ahmed O, Martin DF. Association between antiplatelet or anticoagulant drugs and retinal or subretinal hemorrhage in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016; 123(2): 352-360.

University of Pennsylvania. Comparison of age-related macular degeneration treatments trials: Lucentis-Avastin trial; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.10.2016 [Zugriff: 03.02.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00593450>.

University of Pennsylvania. Comparison of age-related macular degeneration treatments trials: Lucentis-Avastin trial; study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.10.2016 [Zugriff: 03.02.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00593450>.

### **El-Mollayess**

El-Mollayess GM, Mahfoud Z, Schakal AR, Salti HI, Jaafar D, Bashshur ZF. Fixed-interval versus OCT-guided variable dosing of intravitreal bevacizumab in the management of neovascular age-related macular degeneration: a 12-month randomized prospective study. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(3): 481-489.e1.

### **IVAN**

Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes S, Lotery AJ, Dakin HA et al. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess* 2015; 19(78): 1-298.

Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9900): 1258-1267.

Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; 119(7): 1399-1411.

Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open* 2014; 4(7): e005094.

Foss AJE, Scott LJ, Rogers CA, Reeves BC, Ghanchi F, Gibson J et al. Changes in intraocular pressure in study and fellow eyes in the IVAN trial. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(12): 1662-1667.

Hagstrom SA, Ying GS, Maguire MG, Martin DF, Gibson J, Lotery A et al. VEGFR2 gene polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122(8): 1563-1568.

Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, Sturgill-Short GM, Huang J, Maguire MG et al. VEGFA and VEGFR2 gene polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy: comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(5): 521-527.

Lotery AJ, Gibson J, Cree AJ, Downes SM, Harding SP, Rogers CA et al. Pharmacogenetic associations with vascular endothelial growth factor inhibition in participants with neovascular age-related macular degeneration in the IVAN study. *Ophthalmology* 2013; 120(12): 2637-2643.

Royal Group of Hospitals Trust. A randomised controlled trial of alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation [online]. In: *ISRCTN Registry*. 14.04.2016 [Zugriff: 02.03.2017]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN92166560>.

## **OCTAVE**

Novartis. A 24-month, phase 3b, randomized, double-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of two treatment regimens of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections guided by functional and/or anatomical criteria, in patients with neovascular age-related macular degeneration (OCTAVE); study CRFB002A2405; abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and safety of two treatment regimens of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections guided by functional and/or anatomical criteria, in patients with neovascular age-related macular degeneration (OCTAVE): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.10.2015 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780935>.

Novartis Pharma Services. A 24-month, phase IIIb, randomized, double-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of two treatment regimens of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections guided by functional and/or anatomical criteria, in patients with neovascular age-related macular degeneration (OCTAVE) [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004959-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004959-39).

Novartis Pharma Services. A 24-month, phase 3b, randomized, double-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of two treatment regimens of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections guided by functional and/or anatomical criteria, in patients with neovascular age-related macular degeneration (OCTAVE): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 24.07.2016 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004959-39/results>

### **OZDRY**

Ramu J, Yang Y, Menon G, Bailey C, Narendran N, Bunce C et al. A randomized clinical trial comparing fixed vs pro-re-nata dosing of Ozurdex in refractory diabetic macular oedema (OZDRY study). *Eye (Lond)* 2015; 29(12): 1603-1612.

Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust. Multicentre randomised clinical trial comparing fixed vs pro re nata (PRN) dosing of 700 µg dexamethasone (OZDRY): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.07.2013 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892163>.

Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust. A multicentre prospective open-label randomised clinical trial comparing the efficacy of fixed versus PRN dosing of 700 µg dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEX PS DDS) in patients with refractory diabetic macular oedema [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-003661-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003661-17).

### **SAVE**

Brown DM, Chen E, Mariani A, Major JC Jr. Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point. *Ophthalmology* 2013; 120(2): 349-354.

Wykoff CC, Brown DM, Chen E, Major JC, Croft DE, Mariani A et al. SAVE (super-dose anti-VEGF) trial: 2.0 mg ranibizumab for recalcitrant neovascular age-related macular degeneration; 1-year results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013; 44(2): 121-126.

Brown DM. A study of intravitreal injections of 2.0mg ranibizumab in subjects with chronic fluid on OCT post multiple injections with ranibizumab (Super-dose Anti-VEgf SAVE Trial) (SAVE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.11.2016 [Zugriff: 03.03.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01025232>.

Brown DM. A study of intravitreal injections of 2.0mg ranibizumab in subjects with chronic fluid on OCT post multiple injections with ranibizumab (Super-dose Anti-VEgf SAVE Trial) (SAVE): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.11.2016 [Zugriff: 03.03.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01025232>.

**TREX-AMD**

Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology* 2015; 122(12): 2514-2522.

Wykoff CC. Treat & extend treatment with 0.5mg ranibizumab vs monthly treatment with 0.5mg ranibizumab: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.08.2016 [Zugriff: 03.02.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748292>.

**TREX-DME**

Payne JF, Wykoff CC, Clark WL, Bruce BB, Boyer DS, Brown DM. Randomized trial of treat and extend ranibizumab with and without navigated laser for diabetic macular edema: TREX-DME 1 year outcomes. *Ophthalmology* 2017; 124(1): 74-81.

Palmetto Retina Center. A safety and efficacy trial of a treat and extend protocol using ranibizumab with and without laser photocoagulation for diabetic macular edema (TREX-DME): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 29.10.2015 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934556>.

**A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen****E2**

1. Arnold JJ. Age-related macular degeneration: anti-vascular endothelial growth factor treatment. *BMJ Clin Evid* 2016: pii 0701.
2. Ba J, Peng RS, Xu D, Li YH, Shi H, Wang Q et al. Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 5397-5405.
3. Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, Forsaa V, Berger LH, Kinge B et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the Lucentis Compared to Avastin Study treat-and-extend protocol: two-year results. *Ophthalmology* 2016; 123(1): 51-59.
4. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122(1): 146-152.
5. Bucolo C, Grosso G, Drago V, Gagliano C. Intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of ophthalmic inflammatory diseases with macular edema: a meta-analysis study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31(4): 228-240.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Long-term use of ranibizumab for the treatment of age-related macular degeneration: a review of the clinical and cost-effectiveness and guidelines [online]. 11.03.2014 [Zugriff: 04.08.2016]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/nov-2014/RC0533%20Lucentis%20for%20AMD%20final.pdf>

7. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Retina* 2015; 35(2): 187-193.
8. Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, Hardi A, Apte RS. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 29.10.2015 [Epub ahead of print].
9. Csaky KG, Dugel PU, Pierce AJ, Fries MA, Kelly DS, Danis RP et al. Clinical evaluation of pazopanib eye drops versus ranibizumab intravitreal injections in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122(3): 579-588.
10. Grover D, Li TJ, Chong CCW. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD005656.
11. Hirano T, Iesato Y, Toriyama Y, Imai A, Murata T. Detection of fovea-threatening diabetic macular edema by optical coherence tomography to maintain good vision by prophylactic treatment. *Ophthalmic Res* 2014; 52(2): 65-73.
12. Jiang S, Park C, Barner JC. Ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment and bevacizumab. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39(3): 234-239.
13. Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmol* 2015; 15: 52.
14. Markun S, Dishy A, Neuner-Jehle S, Rosemann T, Frei A. The Chronic Care for Wet Age Related Macular Degeneration (CHARMED) study: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143085.
15. Ollendorf DA, Colby JA, Pearson SD. Comparative effectiveness of anti-VEGF agents for diabetic macular edema. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(4): 392-401.
16. Parravano M, Menchini F, Virgili G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007419.
17. Pron G. Optical coherence tomography monitoring strategies for A-VEGF-treated age-related macular degeneration: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2014; 14(10): 1-64.
18. Prünke C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnicka J et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(6): 787-795.
19. Regnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(7): e102309.

20. Sarraf D, Chan C, Rahimy E, Abraham P. Prospective evaluation of the incidence and risk factors for the development of RPE tears after high- and low-dose ranibizumab therapy. *Retina* 2013; 33(8): 1551-1557.
21. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (2): CD011346.
22. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014; 121(5): 1045-1053.
23. Schmucker CM, Rücker G, Sommer H, Virgili G, Loke YK, Oeller P et al. Treatment as required versus regular monthly treatment in the management of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(9): e0137866.
24. Shin HJ, Kim SN, Chung H, Kim TE, Kim HC. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy and retinal nerve fiber layer loss in eyes with age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(4): 1798-1806.
25. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (8): CD005139.
26. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: findings from a cochrane systematic review. *Ophthalmology* 2016; 123(1): 70-77.e1.
27. Ueta T, Noda Y, Toyama T, Yamaguchi T, Amano S. Systemic vascular safety of ranibizumab for age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2193-2203.e7.
28. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD007419.
29. Wang WJ, Chen J, Zhang XL, Yao M, Liu XY, Zhou Q et al. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2015; 8(1): 138-147.
30. Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials. *Retina* 2014; 34(4): 629-635.

### E3

1. Barikian A, Mahfoud Z, Abdulaal M, Safar A, Bashshur ZF. Induction with intravitreal bevacizumab every two weeks in the management of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(1): 131-137.

2. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116(9): 1731-1739.
3. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suner IJ, Li Z et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120(5): 1046-1056.
4. Chan CK, Abraham P, Sarraf D, Nuthi ASD, Lin SG, McCannel CA. Earlier therapeutic effects associated with high dose (2.0 mg) ranibizumab for treatment of vascularized pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Eye* 2015; 29(1): 80-87.
5. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R et al. One-year outcomes of the DA VINCI study of VEGF trap-eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119(8): 1658-1665.
6. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ et al. The DA VINCI study: phase 2 primary results of VEGF trap-eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(9): 1819-1826.
7. Eldem BM, Muftuoglu G, Topbas S, Cakir M, Kadayifcilar S, Özmert E et al. A randomized trial to compare the safety and efficacy of two ranibizumab dosing regimens in a Turkish cohort of patients with choroidal neovascularization secondary to AMD. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2015; 93(6): e458-e464.
8. Freund KB, Hoang QV, Saroj N, Thompson D. Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration receiving intravitreal aflibercept or ranibizumab. *Ophthalmology* 2015; 122(9): 1802-1810.
9. Gonzalez VH, Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, Heier JS, Gordon C, Benz MS et al. Microperimetric assessment of retinal sensitivity in eyes with diabetic macular edema from a phase 2 study of intravitreal aflibercept. *Retina* 2015; 35(4): 687-694.
10. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G et al. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology* 2011; 118(6): 1098-1106.
11. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2181-2192.
12. Li X, Xu G, Wang Y, Xu X, Liu X, Tang S et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study; AURORA study. *Ophthalmology* 2014; 121(9): 1740-1747.
13. Mahmood S, Roberts SA, Aslam TM, Parkes J, Barugh K, Bishop PN. Routine versus as-needed bevacizumab with 12-weekly assessment intervals for neovascular age-related macular degeneration: 92-week results of the GMAN trial. *Ophthalmology* 2015; 122(7): 1348-1355.

14. Menon G, Chandran M, Sivaprasad S, Chavan R, Narendran N, Yang Y. Is it necessary to use three mandatory loading doses when commencing therapy for neovascular age-related macular degeneration using bevacizumab? (BeMOc trial). *Eye* 2013; 27(8): 959-963.
15. Mowatt G, Hernandez R, Castillo M, Lois N, Elders A, Fraser C et al. Optical coherence tomography for the diagnosis, monitoring and guiding of treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014; 18(69): 1-254.
16. Regillo CD, Busbee BG, Ho AC, Ding B, Haskova Z. Baseline predictors of 12-month treatment response to ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(5): 1014-1023.e2.
17. Richard G, Monés J, Wolf S, Korobelnik JF, Guymer R, Goldstein M et al. Scheduled versus pro re nata dosing in the VIEW trials. *Ophthalmology* 2015; 122(12): 2497-2503.
18. Sarraf D, London NJS, Khurana RN, Dugel PU, Gune S, Hill L et al. Ranibizumab treatment for pigment epithelial detachment secondary to neovascular age-related macular degeneration: post hoc analysis of the HARBOR study. *Ophthalmology* 2016; 123(10): 2213-2224.
19. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 193-201.
20. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122(4): 822-832.
21. Stoller GL, Kokame GT, Dreyer RF, Shapiro H, Tuomi LL. Patterns of early and delayed visual response to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(5): 545-553.
22. Tano Y, Ohji M. Long-term efficacy and safety of ranibizumab administered pro re nata in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration in the EXTEND-I study. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(3): 208-217.
23. Waldstein SM, Simader C, Staurengi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the VIEW trials. *Ophthalmology* 2016; 123(7): 1521-1529.

#### **E4**

1. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009; 9(13): 1-22.
2. Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, Guymer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration: a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab; the FLUID study. *BMC Ophthalmol* 2016; 16: 31.

3. Castillo MM, Mowatt G, Elders A, Lois N, Fraser C, Hernandez R et al. Optical coherence tomography for the monitoring of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Ophthalmology* 2015; 122(2): 399-406.
4. Castillo MM, Mowatt G, Lois N, Elders A, Fraser C, Amoaku W et al. Optical coherence tomography for the diagnosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Eye* 2014; 28(12): 1399-1406.
5. Foss AJE, Childs M, Reeves BC, Empeslidis T, Tesha P, Dhar-Munshi S et al. Comparing different dosing regimens of bevacizumab in the treatment of neovascular macular degeneration: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 85.
6. Mikacic I, Bosnar D. Intravitreal bevacizumab and cardiovascular risk in patients with age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Drug Saf* 2016; 39(6): 517-541.
7. Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (1): CD008081.

## E5

1. Boegeberg Jonsson K, Frydkjaer-Olsen U, Grauslund J. Vascular changes and neurodegeneration in the early stages of diabetic retinopathy: which comes first? *Ophthalmic Res* 2016; 56(1): 1-9.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Aflibercept (Eylea - Bayer Inc.); indication: wet age-related macular degeneration; CDEC final recommendation [online]. 20.10.2014 [Zugriff: 30.03.2016]. URL: [https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0361-000\\_eylea\\_october\\_22\\_2014.pdf](https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SR0361-000_eylea_october_22_2014.pdf).
3. Cvetkova NP, Hölldobler K, Prahs P, Radeck V, Helbig H, Märker D. Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a 5-year follow-up. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 1047-1051.
4. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. Age-related macular degeneration. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(2): 74-77.
5. Heier JS, Bressler NM, Avery RL, Bakri SJ, Boyer DS, Brown DM et al. Comparison of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: extrapolation of data to clinical practice. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(1): 95-99.
6. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM. Comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: three comparisons for the price of 1 study from the diabetic retinopathy clinical research network. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(9): 983-984.

7. Medical Services Advisory Committee. Optical coherence tomography (OCT) for retinal assessment in the presence of diabetic macular oedema (DMO) for access to treatment with dexamethasone posterior segment drug delivery system: public summary document; application no. 1377 [online]. 04.2015 [Zugriff: 30.03.2016]. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/30CC5DE18CA0F53ECA257C940002DCDE/\\$File/1377Final-PSD-Accessible.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/30CC5DE18CA0F53ECA257C940002DCDE/$File/1377Final-PSD-Accessible.pdf).
8. National Health Committee. Age-related macular degeneration. Wellington: NHC; 2015. URL: [http://www.moh.govt.nz/NoteBook/nbbooks.nsf/0/1169E93BA82E0E3BCC257F7F0007E835/\\$file/150620\\_age-related\\_macular\\_degeneration\\_t2\\_updated-june15.pdf](http://www.moh.govt.nz/NoteBook/nbbooks.nsf/0/1169E93BA82E0E3BCC257F7F0007E835/$file/150620_age-related_macular_degeneration_t2_updated-june15.pdf)
9. NIHR Horizon Scanning Centre. Aflibercept (Eylea) for visual impairment due to diabetic macular oedema: first line [online]. 05.2013 [Zugriff: 04.08.2016]. URL: <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/aflibercept-eylea-for-visual-impairment-due-to-diabetic-macular-oedema-first-line/>.
10. Valmaggia C, Niederberger H, Lang C, Kloos P, Haueter I. The treatment of choroidal neovascularisations with intravitreal injections of bevacizumab (Avastin). *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225(5): 380-384.
11. Wykoff CC, Le RT, Khurana RN, Brown DM, Ou WC, Wang R et al. Outcomes with as-needed aflibercept and macular laser following the phase III VISTA DME trial: ENDURANCE 12-month extension study. *Am J Ophthalmol* 2017; 173: 56-63.

## E6

1. Bressler NM. Early detection and treatment of AMD. *Johns Hopkins Advanced Studies in Ophthalmology* 2010; 7(1): 8-10.
2. Bressler NM. Treatment schedule for choroidal neovascularization with ranibizumab. *Johns Hopkins Advanced Studies in Ophthalmology* 2010; 7(1): 10-14.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Long-term use of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration: safety [online]. 14.08.2014 [Zugriff: 30.03.2016]. URL: <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2014/RB0717%20Long%20Term%20Safety%20of%20Bevacizumab%20Final.pdf>.
4. Edwards SJ, Wakefield V, Mavranezouli I, Karner C, Marceniuk G, Azuara-Blanco A. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular oedema: STA report [online]. 10.12.2014 [Zugriff: 04.08.2016]. URL: [http://www.nets.nihr.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/137074/ERGReport-13-123-01.pdf](http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0004/137074/ERGReport-13-123-01.pdf).
5. Fielding S, Cummins E, Cruickshank M, Fraser C, Lois N, Brazzelli M. Aflibercept for treating diabetic macular oedema [online]. 12.12.2014 [Zugriff: 04.08.2016]. URL: [http://www.nets.nihr.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0007/137077/ERGReport-14-10-01.pdf](http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0007/137077/ERGReport-14-10-01.pdf).
6. Hayes. Iluvien (fluocinolone acetonide intravitreal implant; Alimera Sciences) for treatment of diabetic macular edema. Lansdale: Hayes; 2016.

7. Lee FL, Kwon OW, Chung H, Lai CC, Sheu SJ, Yoon YH. Ranibizumab in South Korean and Taiwanese patients with age-related macular degeneration: primary outcome of the EXTEND III study. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(5): e406-e407.
8. Li E, Donati S, Virgili G, Krzystolik MG. Treatment schedules for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (5): CD012208.
9. Mengarelli C, Augustovski, Pichon Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A et al. Ranibizumab, bevacizumab y aflibercept for age-related macular degeneration [Spanisch]. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy; 2015.
10. NIHR Evaluation TaSCC. StereoTactic radiotherapy for wet Age-Related macular degeneration (STAR): a randomised, double-masked, sham- controlled, clinical trial comparing low-voltage X-ray irradiation with as needed ranibizumab, to as needed ranibizumab monotherapy (project record) [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 30.03.2016]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32015000733/frame.html>.
11. NIHR Horizon Scanning Centre. Ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularisation and macular oedema [online]. 01.2015 [Zugriff: 04.08.2016]. URL: <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/ranibizumab-lucentis-for-choroidal-neovascularisation-and-macular-oedema/>.
12. PolyPhotonix Medical. Noctura400 treatment for diabetic retinopathy (CANDLE) (CANDLE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.01.2016 [Zugriff: 22.04.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207712>.
13. Wykoff CC, Hariprasad SM. Comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for DME: analysis of DRCR Protocol T. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46(3): 302-305.

## A7 Suchstrategien

### A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. Embase

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2016 November 11

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [114] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [114] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Diabetic retinopathy/
2	Diabetic macular edema/
3	Retina macula edema/
4	((diabet* or macular) adj3 (retinopath* or edema or oedema)).ab,ti.
5	or/1-4
6	age related macular degeneration/
7	retina macula age related degeneration/
8	subretinal neovascularization/
9	retina macula degeneration/
10	retina maculopathy/
11	(macular* adj5 degeneration*).ab,ti.
12	(choroidal* adj3 neovascular*).ab,ti.
13	or/6-12
14	exp optical coherence tomography/
15	*tomography/
16	(optical adj5 tomography).ab,ti.
17	(bevacizumab* or ranibizumab* or pegaptanib* or aflibercept*).mp.
18	or/14-17
19	Dexamethasone/
20	Triamcinolone/
21	Triamcinolone acetone/
22	Fluocinolone acetone/
23	((intravitreal or intravitreal) adj3 (triamcinolon* or dexamethason*)).ab,ti.
24	fluocinolon*.mp.
25	or/18-24

#	Searches
26	(random* or double-blind*).tw.
27	placebo*.mp.
28	or/26-27
29	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
30	or/28-29
31	and/5,25,30
32	and/13,18,30
33	or/31-32
34	33 not medline*.cr.
35	34 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.

## 2. MEDLINE

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 09, 2016
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 1 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 09, 2016
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print November 11, 2016

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [114] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [115] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precisionmaximizing (2008 revision)

#	Searches
1	Diabetic Retinopathy/
2	Macular Edema/
3	((diabet* or macular) adj3 (retinopath* or edema or oedema)).ab,ti.
4	or/1-3
5	Macular Degeneration/
6	Choroidal Neovascularization/
7	(macular* adj5 degeneration*).ab,ti.
8	(choroidal* adj3 neovascular*).ab,ti.
9	or/5-8
10	Tomography, Optical Coherence/
11	Tomography/

#	Searches
12	(optical adj5 tomography).ab,ti.
13	(bevacizumab* or ranibizumab* or pegaptanib* or aflibercept*).mp.
14	or/10-13
15	Glucocorticoids/
16	Triamcinolone Acetonide/
17	((intravitreal or intravitreous) adj3 (triamcinolon* or dexamethason*)).ab,ti.
18	fluocinolon*.mp.
19	or/14-18
20	randomized controlled trial.pt.
21	controlled clinical trial.pt.
22	randomized.ab.
23	placebo.ab.
24	clinical trial as topic/
25	randomly.ab.
26	trial.ti.
27	or/20-26
28	exp animals/ not humans.sh.
29	27 not 28
30	cochrane database of systematic reviews.jn.
31	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
32	meta analysis.pt.
33	or/30-32
34	or/29,33
35	and/4,19,34
36	and/9,14,34
37	or/35-36

### 3. PubMed

#### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search ((diabet* [TIAB] OR macular [TIAB]) AND (retinopath* [TIAB] OR

Search	Query
	edema [TIAB] OR oedema [TIAB])
#2	Search (macular* [TIAB] AND degeneration* [TIAB])
#3	Search (choroidal* [TIAB] AND neovascular*[TIAB])
#4	Search (#2 OR #3)
#5	Search (optical [TIAB] AND tomography [TIAB])
#6	Search (bevacizumab* OR ranibizumab* OR pegaptanib* OR aflibercept*)
#7	Search ((intravitreal [TIAB] OR intravitreous [TIAB]) AND (triamcinolon* [TIAB] OR dexamethason* [TIAB]))
#8	Search fluocinolon*
#9	Search (#4 AND (#5 OR #6))
#10	Search (#1 AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8))
#11	Search (#9 OR #10)
#12	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#13	Search (search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab])
#14	Search (#11 AND (#12 OR #13))
#15	Search (#14 NOT medline[sb])

#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 11 of 12, November 2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 10 of 12, October 2016

ID	Search
#1	[mh ^"Diabetic Retinopathy"]
#2	[mh ^"Macular Edema"]
#3	((diabet* or macular) near/3 (retinopath* or edema or oedema)):ti,ab
#4	{or #1-#3}
#5	[mh ^"Macular Degeneration"]
#6	[mh ^"Choroidal Neovascularization"]
#7	(macular* near/5 Degeneration*):ti,ab
#8	(choroidal* near/3 neovascular*):ti,ab
#9	{or #5-#8}
#10	[mh ^"Tomography, Optical Coherence"]
#11	[mh ^Tomography]
#12	(optical near/5 tomography):ti,ab

ID	Search
#13	(bevacizumab* or ranibizumab* or pegaptanib* or aflibercept*)
#14	{or #10-#13}
#15	[mh ^Glucocorticoids]
#16	[mh ^"Triamcinolone Acetonide"]
#17	((intravitreal or intravitreous) near/3 (triamcinolon* or dexamethason*)):ti,ab
#18	fluocinolon*
#19	{or #14-#18}
#20	#9 and #14
#21	#4 and #19
#22	#20 or #21 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

### Suchoberfläche: Wiley

- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	[mh ^"Diabetic Retinopathy"]
#2	[mh ^"Macular Edema"]
#3	(diabet* or macular) near/3 (retinopath* or edema or oedema)
#4	{or #1-#3}
#5	[mh ^"Macular Degeneration"]
#6	[mh ^"Choroidal Neovascularization"]
#7	macular* near/5 Degeneration*
#8	choroidal* near/3 neovascular*
#9	{or, #5-#8}
#10	[mh ^"Tomography, Optical Coherence"]
#11	[mh ^Tomography]
#12	optical near/5 tomography
#13	(bevacizumab* or ranibizumab* or pegaptanib* or aflibercept*)
#14	{or #10-#13}
#15	[mh ^Glucocorticoids]
#16	[mh ^"Triamcinolone Acetonide"]
#17	(intravitreal or intravitreous) near/3 (triamcinolon* or dexamethason*)
#18	fluocinolon*
#19	{or #14-#18}

ID	Search
#20	#9 and #14
#21	#4 and #19
#22	#20 or #21 in Other Reviews and Technology Assessments

## A7.2 Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

#### Suchstrategie

( retinopathy OR macular OR choroidal ) AND ( Optical Coherence Tomography OR OCT OR PRN )

### 2. EU Clinical Trials Register

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

#### Suchstrategie

(retinopathy OR macular OR choroidal) AND ("Optical Coherence Tomography" OR OCT OR "as needed" OR PRN)

### 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

#### Suchstrategie

retinopathy AND Optical Coherence Tomography OR retinopathy AND OCT OR retinopathy AND PRN OR macular AND Optical Coherence Tomography OR macular AND OCT OR macular AND PRN OR choroidal AND Optical Coherence Tomography OR choroidal AND OCT OR choroidal AND PRN

#### 4. Bayer Clinical Trials Registry and Results Database

*Anbieter: Bayer Pharma*

- URL: <http://www.bayerpharma.com/en/research-and-development/clinical-trials/trial-finder/index.php>

<b>Suchstrategie</b>
Aflibercept

#### 5. Novartis Clinical Trial Results Database

*Anbieter: Novartis*

- URL: <http://www.novctrd.com>
- Eingabeoberfläche: Browse by indication

<b>Suchstrategie</b>
Diabetic macular edema (DME) / RFB002/ranibizumab
Wet age related macular degeneration (AMD) / RFB002/ranibizumab

## A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

### A8.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boczor, Sigrid	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Butz, Stefanie	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Claessens, Daniela	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Lühmann, Dagmar	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

*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?

*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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, 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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (zum Beispiel 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?

---

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