

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

**Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)**

Auftrag: D15-01  
Version: 1.0  
Stand: 11.11.2016

# 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)

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. 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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

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

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

## **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*

Für das Untersuchungsziel 2 konnten Daten aus lediglich jeweils einer Studie zur nAMD und einer Studie zum DMÖ herangezogen werden.

#### nAMD

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 abgeleitet. Bezüglich Sehvermögen, Schmerzen, Anzahl der intravitrealen Injektionen und gesundheitsbezogener Lebensqualität ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden. Zum Endpunkt Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar.

#### DMÖ

Unter einer OCT-gesteuerten Pro-re-nata-Behandlung zeigten sich für die berichteten Endpunkte Sehvermögen, Anzahl der intravitrealen Injektionen, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen. Für die Endpunkte Schmerzen und Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar.

*Untersuchungsziel 3*

Der Nutzen oder Schaden einer OCT-Anwendungsstrategie im Vergleich zu einer anderen Variante der OCT-Anwendungsstrategie ist unklar, da hierzu keine Studie identifiziert werden konnte.

In der Gesamtschau über alle Untersuchungsziele und Endpunkte sind Nutzen und Schaden der OCT fraglich.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2 Ergebnisse zum Untersuchungsziel 1</b> .....	<b>6</b>
<b>4.3 Ergebnisse zum Untersuchungsziel 2</b> .....	<b>6</b>
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	6
4.3.1.1 nAMD .....	6
4.3.1.2 DMÖ .....	7
4.3.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte .....	7
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	8
4.3.3.1 nAMD .....	8
4.3.3.2 DMÖ .....	8
4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	9
4.3.4.1 nAMD .....	9
4.3.4.1.1 Ergebnisse zum Sehvermögen.....	9
4.3.4.1.2 Ergebnisse zu Schmerzen.....	10
4.3.4.1.3 Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl .....	10
4.3.4.1.4 Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen .....	10
4.3.4.1.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	10
4.3.4.1.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	12
4.3.4.2 DMÖ .....	13
4.3.4.2.1 Ergebnisse zum Sehvermögen.....	13
4.3.4.2.2 Ergebnisse zu Schmerzen .....	14
4.3.4.2.3 Ergebnisse zum Fremdkörpergefühl .....	14
4.3.4.2.4 Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen .....	14
4.3.4.2.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	14

4.3.4.2.6	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	15
<b>4.4</b>	<b>Ergebnisse zum Untersuchungsziel 3 .....</b>	<b>16</b>
<b>4.5</b>	<b>Studien unklarer Relevanz .....</b>	<b>16</b>
<b>4.6</b>	<b>Landkarte der Beleglage.....</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Einordnung des Arbeitsergebnisses .....</b>	<b>18</b>
<b>6</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>19</b>
<b>Details des Berichts .....</b>		<b>20</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf .....</b>	<b>20</b>
<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>20</b>
<b>A1.2</b>	<b>Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>20</b>
<b>A2</b>	<b>Details der Methoden.....</b>	<b>21</b>
<b>A2.1</b>	<b>Methodik gemäß Berichtsplan .....</b>	<b>21</b>
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	21
A2.1.1.1	Population .....	21
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	21
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	21
A2.1.1.4	Studientypen .....	22
A2.1.1.5	Studiendauer .....	22
A2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	22
A2.1.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	23
A2.1.2	Informationsbeschaffung .....	23
A2.1.2.1	Bibliografische Recherche .....	23
A2.1.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	23
A2.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	23
A2.1.2.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	24
A2.1.2.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	24
A2.1.2.2.4	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	24
A2.1.2.2.5	Informationen von Studiengruppen und Fachgesellschaften .....	25
A2.1.2.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	25
A2.1.2.2.7	Informationen aus Anhörungen.....	25
A2.1.2.3	Selektion relevanter Studien .....	25
A2.1.3	Informationsbewertung.....	26
A2.1.4	Informationssynthese und -analyse .....	27
A2.1.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27

A2.1.4.2	Meta-Analysen .....	27
A2.1.4.3	Aussagen zur Beleglage .....	28
A2.1.4.4	Sensitivitätsanalysen .....	29
A2.1.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	29
<b>A2.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....</b>	<b>30</b>
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>31</b>
A3.1.1	Primäre Suchquellen.....	31
A3.1.1.1	Bibliografische Recherche .....	31
A3.1.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	32
A3.1.1.3	Dokumente von Herstellerfirmen.....	34
A3.1.2	Weitere Suchquellen.....	35
A3.1.2.1	Systematische Übersichten .....	35
A3.1.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	35
A3.1.2.3	Studiengruppen und Fachgesellschaften.....	36
A3.1.2.4	Anhörung .....	36
A3.1.2.5	Autorenanfragen.....	36
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	38
A3.1.4	Studien unklarer Relevanz.....	39
<b>A3.2</b>	<b>Untersuchungsziel 1 .....</b>	<b>40</b>
<b>A3.3</b>	<b>Untersuchungsziel 2 .....</b>	<b>40</b>
A3.3.1	nAMD.....	40
A3.3.1.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	40
A3.3.1.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	41
A3.3.1.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	43
A3.3.1.2	Patientenrelevante Endpunkte.....	44
A3.3.1.2.1	Sehvermögen .....	44
A3.3.1.2.2	Schmerzen .....	46
A3.3.1.2.3	Fremdkörpergefühl.....	47
A3.3.1.2.4	Anzahl der intravitrealen Injektionen.....	47
A3.3.1.2.5	Unerwünschte Ereignisse .....	48
A3.3.1.2.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	52
A3.3.1.2.7	Meta-Analysen .....	53
A3.3.1.2.8	Sensitivitätsanalysen .....	53
A3.3.1.2.9	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	54
A3.3.2	DMÖ.....	54
A3.3.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	54

A3.3.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	55
A3.3.2.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	57
A3.3.2.2	Patientenrelevante Endpunkte.....	58
A3.3.2.2.1	Sehvermögen .....	58
A3.3.2.2.2	Schmerzen .....	59
A3.3.2.2.3	Fremdkörpergefühl.....	59
A3.3.2.2.4	Anzahl der intravitrealen Injektionen.....	60
A3.3.2.2.5	Unerwünschte Ereignisse .....	61
A3.3.2.2.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	63
A3.3.2.2.7	Meta-Analysen .....	64
A3.3.2.2.8	Sensitivitätsanalysen .....	64
A3.3.2.2.9	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	64
<b>A3.4</b>	<b>Untersuchungsziel 3 .....</b>	<b>64</b>
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>65</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>65</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....</b>	<b>66</b>
<b>A4.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>67</b>
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>69</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>76</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>76</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>77</b>
<b>A7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>86</b>
<b>A7.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>86</b>
<b>A7.2</b>	<b>Suche in Studienregistern.....</b>	<b>91</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der Endpunkte .....	8
Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in der OCTAVE-Studie .....	9
Tabelle 3: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in der OZDRY-Studie.....	13
Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte .....	17
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	22
Tabelle 6: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	29
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	33
Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz .....	33
Tabelle 9: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente .....	35
Tabelle 10: Durch den Hersteller übermittelte Studien unklarer Relevanz .....	35
Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen, für die eine Antwort eingegangen ist.....	36
Tabelle 12: Studienpool der Nutzenbewertung.....	39
Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (nAMD).....	41
Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in der Studie (nAMD) .....	42
Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie (nAMD) ..	42
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation (nAMD).....	43
Tabelle 17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (nAMD).....	43
Tabelle 18: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben (nAMD) .....	44
Tabelle 19: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben (nAMD) .....	45
Tabelle 20: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerzen: Augenschmerzen (PT, MedDRA Version 18.1) (nAMD) .....	46
Tabelle 21: Ergebnisse zu Schmerzen: Augenschmerzen (PT, MedDRA Version 18.1) (nAMD).....	46
Tabelle 22: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen (nAMD).....	47
Tabelle 23: Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen (nAMD).....	48
Tabelle 24: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (nAMD) ...	49
Tabelle 25: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (nAMD).....	49
Tabelle 26: Übersicht über die Effektaussagen zu den unerwünschten Ereignissen (nAMD).....	51
Tabelle 27: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (nAMD) .....	52

Tabelle 28: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (nAMD) ...	53
Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (DMÖ) .....	55
Tabelle 30: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in der Studie (DMÖ) .....	56
Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie (DMÖ) ....	56
Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulation (DMÖ).....	57
Tabelle 33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (DMÖ).....	58
Tabelle 34: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben (DMÖ) .....	58
Tabelle 35: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben (DMÖ) .....	59
Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen (DMÖ).....	60
Tabelle 37: Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen (DMÖ).....	60
Tabelle 38: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (DMÖ) .....	61
Tabelle 39: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (DMÖ).....	62
Tabelle 40: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (DMÖ) .....	63
Tabelle 41: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (DMÖ) .....	63

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	32

## 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
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)
FAG	Fluoreszenzangiografie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVOM	intravitreale operative Medikamentengabe
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
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,
  - 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.

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 Meta-Analysen 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 eine Publikation zu einer Studie, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss für das Untersuchungsziel 2 erfüllte. Die letzte Suche fand am 30.03.2016 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurden 2 Dokumente zu einer weiteren relevanten Studie für das Untersuchungsziel 2 identifiziert.

Es wurden 17 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Darunter waren 11 laufende Studien, 1 abgebrochene und 5 abgeschlossene.

Insgesamt wurden somit 2 randomisierte kontrollierte Studien (3 Dokumente) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

### **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**

Für das Untersuchungsziel 2 der vorliegenden Nutzenbewertung konnte für die Indikationen nAMD und DMÖ jeweils eine randomisierte kontrollierte Studie als relevant identifiziert werden (OCTAVE 2016 [26] und OZDRY 2015 [27]).

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

##### **4.3.1.1 nAMD**

Die OCTAVE-Studie 2016 [26] ist eine multizentrische Studie mit 92 Studienzentren in 24 Ländern. Insgesamt wurden ab Juni 2013 671 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 sehstärke-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**

Bei der OZDRY-Studie 2015 [27] 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**

Aus 2 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Beide Studien lieferten Daten für die Endpunkte Sehvermögen, Anzahl der intravitrealen Injektionen, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die OCTAVE-Studie berichtete außerdem Daten zu Schmerzen. Zu dem Endpunkt Fremdkörpergefühl wurde in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte

Studie	Endpunkte					
	Morbidität <sup>a</sup>					
	Sehvermögen	Schmerzen	Fremdkörpergefühl	Anzahl der intravitrealen Injektionen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
OCTAVE 2016	•	• <sup>b</sup>		•	•	•
OZDRY 2015	•			•	•	•

a: bezieht sich auf das Studienauge  
 b: Schmerzen wurden nur als unerwünschtes Ereignis berichtet und nicht systematisch erhoben

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

#### 4.3.3.1 nAMD

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

#### 4.3.3.2 DMÖ

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 UEs und SUEs 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 Anzahl der intravitrealen Injektionen wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

#### 4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

##### 4.3.4.1 nAMD

Für die Indikation nAMD liegen nur Daten aus der OCTAVE-Studie vor. Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: 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
Anzahl der intravitrealen Injektionen	<i>MD 0,30; 95 %-KI [-0,13; 0,73]; <math>p = 0,170</math></i>
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	

##### 4.3.4.1.1 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 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.

#### **4.3.4.1.3 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.

#### **4.3.4.1.4 Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen**

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.

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

#### **4.3.4.1.5 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 „Sehschärfe vermindert“ 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 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 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 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 der Sehschärfe + OCT-Steuerung gegenüber einer Sehschärfe-Steuerung vor, zugleich wurde eine unzureichende Datenlage festgestellt.

### **Okuläre SUE**

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

#### **4.3.4.1.6 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.

#### 4.3.4.2 DMÖ

Für die Indikation DMÖ liegen nur Daten aus der OZDRY-Studie vor. Alle im Folgenden berichteten Ergebnisse basieren auf dieser Studie. In der Nutzenbewertung wird die OCT-Steuerung als Intervention betrachtet und der Behandlung in festen Abständen gegenübergestellt. 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 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
Anzahl der intravitrealen Injektionen	MD -0,26; 95 %-KI [-0,49; -0,03] <sup>a</sup>
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
	Katarakt-Operation: 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 Studienzentrum 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	

##### 4.3.4.2.1 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 Studienzentrum 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 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.

#### **4.3.4.2.3 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.

#### **4.3.4.2.4 Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen**

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  $[-0,49; -0,03]$ ), der jedoch als klinisch nicht relevant gewertet wird. Somit liegt hinsichtlich der intravitrealen Injektionen kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt für die Therapiesteuerung durch OCT vor.

Insgesamt ist für den Endpunkt Anzahl der intravitrealen Injektionen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-gesteuerten Behandlung im Vergleich zur Behandlung in festen Abständen ableitbar.

#### **4.3.4.2.5 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,
- Katarakt-Operation,
- 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, Katarakt-Operation**

Es wurden vergleichende Daten berichtet für die Entstehung oder Verschlechterung einer Katarakt nach 12 Monaten und für die Durchführung einer Katarakt-Operation bei Patienten mit körpereigener Linse. Für beide Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsstrategien. Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Effekt 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 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 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 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.

#### **4.3.4.2.6 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.

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

RCTs zur Bewertung verschiedener OCT-Anwendungsstrategien untereinander liegen derzeit nicht vor.

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

Durch die Suche in öffentlichen Studienregistern wurden 17 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 5 Studien mit unklarer Relevanz identifiziert. 2 Studien sind bereits abgeschlossen, eine Studie wurde abgebrochen. Für keine dieser Studien liegt ein Ergebnisbericht in Studienregistern vor. Für 4 Studien (3 abgeschlossene bzw. abgebrochene, 1 laufende) beträgt die geplante Stichprobe jeweils weniger als 100 Patienten. Für die TREND- Studie liegt eine Antwort zur Autorenanfragen vor. Die Relevanz der Studie konnte für den Vorbericht noch nicht geklärt werden und wird im Abschlussbericht dargelegt. Aufgrund der hohen Patientenzahlen der OCTAVE-Studie (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 5 Studien mit unklarer Relevanz identifiziert. Davon ist 1 Studie bereits abgeschlossen, für die jedoch kein Ergebnisbericht in Studienregistern vorliegt. Für 4 Studien beträgt die geplante Stichprobe jeweils weniger als 100 Patienten. Die Anzahl der zu erwartenden Studienergebnisse, die für das Berichtsfazit

relevant sind, wird als niedrig eingeschätzt. Darunter fällt auch die TREX-DME Studie, die insgesamt 150 Patienten umfasst und voraussichtlich im November 2016 abgeschlossen wird.

#### 4.6 Landkarte der Beleglage

Tabelle 4 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Sehvermögen	Schmerzen	Fremdkörper- gefühl	Anzahl der intravitrealen Injektionen	Unerwünschte Ereignisse	Gesund- heitsbezogene Lebensqualität
<b>nAMD</b>					
↔	(↔)	-	↔	↘	↔
<b>DMÖ</b>					
(↔)	-	-	↔	(↔)	↔
↘: Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden der Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM (↔): 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					

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten lediglich 2 RCTs identifiziert werden, die sich auf das Untersuchungsziel 2 (OCT zur Therapiesteuerung) bezogen. In der OCTAVE-Studie war die diagnostische Vergleichsintervention die Sehschärfenbestimmung, während die Prüflintervention eine Kombination aus OCT-Untersuchung und Sehschärfenbestimmung darstellte. In der OZDRY-Studie wurde als Vergleichsintervention keine Diagnostik durchgeführt. Die Prüflintervention bestand allein aus der Anwendung der OCT.

Beide eingeschlossenen RCTs sind in ihrer Aussagekraft begrenzt, weil in der einen Studie die Nachbeobachtungsdauer nur bei etwa 11 (statt geplanten 24) Monaten lag und in der anderen Studie lediglich 100 Patienten untersucht wurden. Da sich beide Studien mit verschiedenen Indikationen und verschiedenen Medikamenten beschäftigen, lassen sich die Ergebnisse beider Studien auch nicht kombinieren oder sinnvoll vergleichen. Die Existenz der Studien zeigt, dass der klinische Hauptanwendungsbereich der OCT derzeit die Therapiesteuerung ist. Hier fehlen allerdings gegenwärtig Studien mit DMÖ-Patienten, die als Erstlinientherapie eine Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhalten.

Zu dem zentralen Untersuchungsziel 2 (OCT zur Therapiesteuerung) wurde keine der großen Studien eingeschlossen, die sonst in diesem Kontext häufig zitiert werden. Hierbei geht es insbesondere um die Studien CATT [28], IVAN [29] und HARBOR [30], die in der Indikation nAMD eine Behandlung in festen Intervallen mit einem Pro-re-nata-Behandlungsschema verglichen. Weil die Behandlungssteuerung in diesen Studien nicht allein anhand der OCT-Befunde, sondern auch durch weitere diagnostische Parameter erfolgte, lassen die Studienergebnisse keine kausalen Schlüsse auf den Nutzen der OCT zu.

Als einziger 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. 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.

## **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**

Für das Untersuchungsziel 2 konnten Daten aus lediglich jeweils einer Studie zur nAMD und einer Studie zum DMÖ herangezogen werden.

#### ***nAMD***

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 abgeleitet. Bezüglich Sehvermögen, Schmerzen, Anzahl der intravitrealen Injektionen und gesundheitsbezogener Lebensqualität ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden. Zum Endpunkt Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar.

#### ***DMÖ***

Unter einer OCT-gesteuerten Pro-re-nata-Behandlung zeigten sich für die berichteten Endpunkte Sehvermögen, Anzahl der intravitrealen Injektionen, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen. Für die Endpunkte Schmerzen und Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar.

### **Untersuchungsziel 3**

Der Nutzen oder Schaden einer OCT-Anwendungsstrategie im Vergleich zu einer anderen Variante der OCT-Anwendungsstrategie ist unklar, da hierzu keine Studie identifiziert werden konnte.

In der Gesamtschau über alle Untersuchungsziele und Endpunkte sind Nutzen und Schaden der OCT fraglich.

## **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 werden 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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

#### **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.

## **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 [31]).

#### 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 5: 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 [32] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [33] 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 [34].

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 identifizierte 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 5) 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 [35].

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 [36].

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 Meta-Analysen**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen 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 Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [37]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse 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 Meta-Analysen 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 [38].

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 [39]. 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 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta- Analyse 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 Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effekt-

modifikatoren. 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.

### **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 30.03.2016 statt.

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

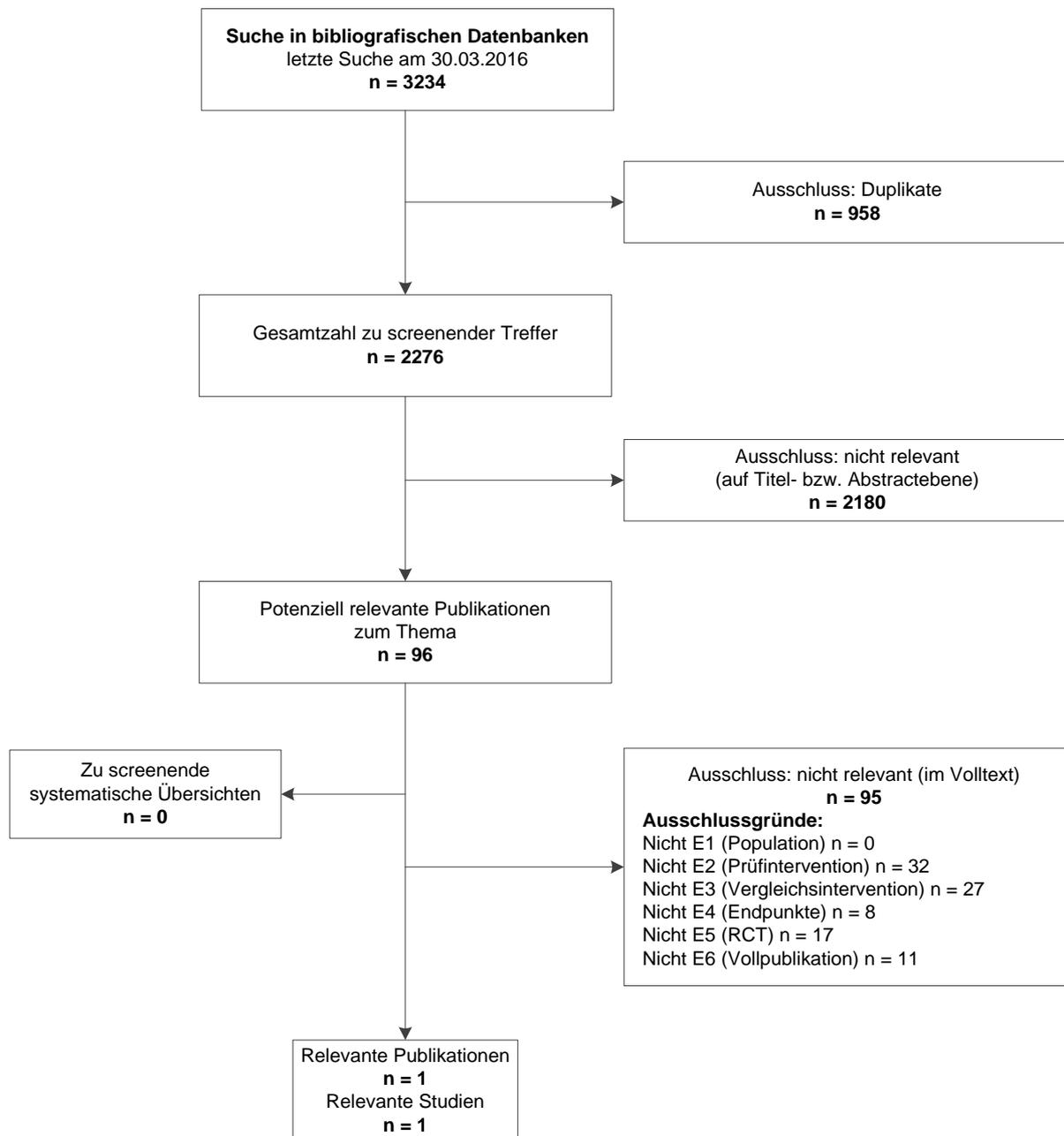


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 7):

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Nct01780935, 2011-004959-39	OCTAVE	ClinicalTrials.gov [40], EU Clinical Trials Register [41]	ja [42]
Nct01892163, 2012-003661-17	OZDRY	ClinicalTrials.gov [43], EU Clinical Trials Register [44]	nein
<i>Studiename kursiv: unpublizierte Studie</i>			

Für die in Tabelle 8 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 8: 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 [45]	rekrutierend (März 2019)	nein
<b>Untersuchungsziel 2 (Therapiesteuerung)</b>				
<b>Indikation nAMD</b>				
2013-002626-23	TREND	EU Clinical Trials Registry [46]	abgeschlossen: BE, DE, SK, HU, PT, DK, HR laufend: ES, GB, SI (keine Angabe)	nein
Nct00764738	Nct00764738	ClinicalTrials.gov [47]	abgeschlossen	nein
Nct01189019	HiPED	ClinicalTrials.gov [48]	abgebrochen	nein
Nct01863199	Liberty	ClinicalTrials.gov [49]	laufend, nicht rekrutierend (Dezember 2015)	nein
Rpcec00000189	Rpcec00000189	Cuban Public Registry of Clinical Trials [50]	noch keine Patientenrekrutierung erfolgt (keine Angabe)	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fortsetzung)

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status (voraussichtliches Abschlussdatum)	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>Untersuchungsziel 2 (Therapiesteuerung)</b>				
<b>Indikation DMÖ</b>				
Nct01476449	Nct01476449	ClinicalTrials.gov [51]	laufend, nicht rekrutierend (September 2016)	nein
Nct01934556	TREX-DME	ClinicalTrials.gov [52]	laufend, nicht rekrutierend (November 2016)	nein
Nct01982435	REACT	ClinicalTrials.gov [53]	laufend, nicht rekrutierend (September 2018)	nein
Nct02392364	EVADE	ClinicalTrials.gov [54]	rekrutierend (Oktober 2018)	nein
Nct01472510	Nct01472510	ClinicalTrials.gov [55]	abgeschlossen	nein
<b>Untersuchungsziel 3 (Variantenvergleich)</b>				
<b>Indikation nAMD</b>				
17668	ALTAIR	Bayer Clinical Trials Registry [56]	laufend, nicht rekrutierend (geplant Dezember 2017)	nein
2012-003431-37	2012-003431-37	EU Clinical Trials Registry [57]	laufend (keine Angabe)	nein
Nct00590694	DETAIL	ClinicalTrials.gov [58]	abgeschlossen	nein
Nct01453920	Nct01453920	ClinicalTrials.gov [59]	abgeschlossen	nein
<b>Indikation DMÖ</b>				
Jprn-Umin000012094	Jprn-Umin000012094	Japan Primary Registries Network [60]	noch keine Patientenrekrutierung erfolgt	nein
Nct02448446	Nct02448446	ClinicalTrials.gov [61]	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. BE: Belgien; DE: Deutschland; DK: Dänemark; ES: Spanien; GB: Großbritannien; HR: Kroatien; HU: Ungarn; PT: Portugal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SI: Slowenien; SK: Slowakei				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 21.04.2016 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 9):

Tabelle 9: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
OCTAVE	Novartis Pharma GmbH	Studienbericht <sup>a</sup> [26]
a: Es liegt ein gekürzter Studienbericht vor; Appendizes sind nicht vorhanden.		

Aus den übermittelten Dokumenten der Hersteller Bayer Vital GmbH und Alimera Sciences Ophthalmologie GmbH wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert. Der Hersteller Pharm-Allergan GmbH hat bisher keine Dokumente übermittelt. Die Anfrage läuft noch.

Tabelle 10: Durch den Hersteller übermittelte Studien unklarer Relevanz<sup>a</sup>

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
TREND	Novartis Pharma GmbH	Studienbericht [62]
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.		

Die TREND-Studie wurde vom Hersteller Novartis Pharma GmbH im Rahmen der Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung nicht genannt und über die Suche in Studienregistern identifiziert. Der Hersteller wurde deshalb darum gebeten, Informationen zur Studie zu übermitteln (siehe Tabelle 10). Die Relevanz der Studie wird sich erst nach Sichtung des Studienberichts klären. Da der Studienbericht der TREND-Studie bei Beendigung der Datenextraktion noch nicht vorlag, erfolgt die Bewertung der Studie im Abschlussbericht.

### 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 (Tabelle 11). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen, für die eine Antwort eingegangen ist

Studie	Inhalt der Anfrage	Inhalt der Antwort
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>
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 100 µm oder mehr</li> <li>▪ Die Studienergebnisse werden noch publiziert.</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen, für die eine Antwort eingegangen ist (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Inhalt der Antwort
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>
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> </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> </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 50 µm nicht übersteigt</li> </ul> </li> <li>▪ keine Angabe zur Verfügbarkeit der Studienergebnisse</li> </ul>
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</math> µm 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 zum 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>

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen, für die eine Antwort eingegangen ist (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Inhalt der Antwort
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: Prüfarzt legt die Kriterien fest für Wiederbehandlung.</li> <li>▪ keine Angabe zur Verfügbarkeit der Studienergebnisse</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.</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 Studienregistereinträge wurde ebenfalls die einheitliche Autorenanfrage gestellt, allerdings ist für diese Einträge keine Antwort eingegangen: NCT00764738, HiPED, NCT01472510, NCT01476449, NCT02448446, TREX-DME, DETAIL, NCT01453920, Liberty, EVADE, Jprn-Umin000012094, Rpcec00000189, 2012-003431-37

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien (3Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 12). Die entsprechenden Zitate finden sich in A6.1. Eine dieser Studien konnten nur aus nicht öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 12: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
OCTAVE	nein	ja [42]	ja [26]
OZDRY	ja [27]	nein	nein <sup>a</sup>
a: Der Hersteller Pharm-Allergan GmbH des in der Studie eingesetzten Arzneimittels hat noch keine Dokumente übermittelt. Die Anfrage läuft noch.			

### A3.1.4 Studien unklarer Relevanz

#### Abgeschlossene Studien

Durch die Suche in öffentlichen Studienregistern wurden 17 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. 6 der 17 Studien sind bereits abgeschlossen oder wurden abgebrochen. Für keine dieser Studien liegt ein Ergebnisbericht im Studienregister vor. Mit Ausnahme der TREND-Studie sind für diese Studien keine Antworten der Autorenanfragen eingegangen. Daher ist nicht bekannt, ob und wann weitere verwertbare Ergebnisse verfügbar sein werden.

Die TREND-Studie [46] (Untersuchungsziel 2, Indikation nAMD) ist eine multizentrische Studie, die laut Registereintrag in 7 europäischen Ländern abgeschlossen wurde und in 3 weiteren Ländern noch andauert. Insgesamt war eine Stichprobengröße von 644 Patienten vorgesehen. Die Studie vergleicht eine Behandlung nach einem Treat-and-Extend-Schema mit einer Behandlung in monatlichen Abständen bei Patienten mit einer Visusverminderung aufgrund einer nAMD. Der Vergleich der beiden Behandlungsstrategien könnte Ergebnisse für das Untersuchungsziel 2 liefern. Die Übermittlung der Studienergebnisse erfolgte im Anschluss der Autorenanfrage durch den Hersteller Novartis Pharma GmbH, mit dem eine Vertraulichkeitsvereinbarung im Rahmen dieses Projekts abgeschlossen worden war. Eine Bewertung der Studie konnte noch nicht vorgenommen werden, da bei Beendigung der Datenextraktion der Studienbericht noch nicht vorlag. Somit ist die Relevanz der Studie noch nicht geklärt. Die Ergebnisse werden im Abschlussbericht dargestellt, sofern diese berichtsrelevant sind.

#### Laufende Studien

Die kanadische CLEAR SIGHT-Studie [45] 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.

Die dreiarmige TREX-DME-Studie [52] vergleicht eine monatliche IVOM mit einer IVOM nach einem Treat-and-Extend-Schema und einer Kombination aus IVOM und Fotokoagulation (Untersuchungsziel 2, Indikation DMÖ). Nur der Vergleich der beiden ersten

Studienarme ist für die Nutzenbewertung von Bedeutung. Die Behandlung nach dem Treat-and-Extend-Schema sieht vor, dass zunächst 4 Injektionen in der monatlichen Verlaufsuntersuchung gegeben werden. Anschließend wird das Behandlungsintervall verlängert oder verkürzt je nach vorab definierten OCT-Kriterien. Falls die zentrale Fovea-Dicke (CFT) nach Woche 12  $> 325 \mu\text{m}$  misst, wird die kontinuierliche monatliche Behandlung fortgesetzt, so lange, bis die CFT unterhalb von  $\leq 325 \mu\text{m}$  liegt. In den beiden Studienarmen, die für die Nutzenbewertung von Interesse sind, sollen insgesamt 90 Patienten eingeschlossen werden. Die Studie soll im November 2016 abgeschlossen werden. Daher sind für den Abschlussbericht aus dieser Studie potenziell berichtsrelevante Ergebnisse zu erwarten.

Für das Untersuchungsziel 3 (Indikation nAMD) könnte die japanische ALTAIR-Studie [56] geeignet sein. Sie 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.

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. Aus der Erfahrung der vorausgegangenen Berichtsarbeit wird vermutet, dass die Studien, bei denen die Wiederbehandlungskriterien unklar sind, nicht die gesuchte Prüf- und Vergleichsintervention untersuchen. Des Weiteren verfügen diese Studien laut Studienregistereintrag nur über eine geringe Stichprobengröße.

### **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 wird zunächst die eingeschlossene Studie 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 Studienpopulation dargestellt.

**A3.3.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (nAMD)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
OCTAVE	<i>RCT, multizentrisch, parallel</i>	671 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 336 (Interventionsgruppe)</li> <li>▪ 335 (Kontrollgruppe)</li> </ul>	<i>Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM (0,5 mg Ranibizumab)</i>	<i>sehschärfe-gesteuerte IVOM (0,5mg Ranibizumab)</i>	<i>92 Studienzentren in 24 Ländern<sup>b</sup> (Juni 2013 erster Patient eingeschlossen)</i>	<i>24 Monate geplant, vorzeitig abgebrochen<sup>c</sup></i>	<b>primär:</b> <i>bestkorrigierte Sehschärfe</i> <b>sekundär:</b> <i>Kontrastsensitivität<sup>d</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: 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>c: Die Rekrutierung wurde vollständig durchgeführt. Keine Behandlungsgruppe erreichte aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs die geplante Nachbeobachtungsdauer.</p> <p>d: 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, RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in der Studie (nAMD)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
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>
<p>CNV: choroidale Neovaskularisation; ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study; nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration</p>		

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie (nAMD)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
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	<p>Begleittherapie:</p> <p>Wenn das zweite Auge ebenfalls eine nAMD aufwies, konnte eine Behandlung mit Ranibizumab entsprechend der Produktempfehlung oder nach Ermessen des Arztes durchgeführt werden.</p> <p>Verbotene Medikation / Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausweichmedikation zur Behandlung der nAMD</li> <li>▪ andere VEGF-Inhibitoren (als Ranibizumab)</li> <li>▪ intra- oder periokuläre Steroide<sup>a</sup> einschließlich subtenon, ausgenommen topisch angewendete Rezepturen</li> <li>▪ intraokuläre Kortikosteroidimplantate<sup>a</sup></li> <li>▪ Medikamente, die 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>
<p>a: im Studienauge  BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; OCT: optische Kohärenztomografie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation (nAMD)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>OCTAVE</b>	<b>Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM</b>	<b>Sehschärfegesteuerte IVOM</b>
N	336	335
Alter [Jahre], MW (SD)	75 (8)	74 (8)
Geschlecht [w / m], %	58 / 42	64 / 36
Dauer seit erster Diagnose einer CNV bedingt durch nAMD [Jahre], MW (SD)	0,1 (0,3)	0,1 (0,8)
BCVA [ETDRS-Buchstaben], MW (SD)	60 (13)	62 (13)
CST [ $\mu$ m], MW (SD)	513 (194)	501 (204)
Fläche der CNV [mm <sup>2</sup> ], MW (SD)	1,72 (1,95)	1,71 (1,95)
Intraokulärer Druck [mmHg], MW (SD)	15 (3)	15 (3)
Studienabbrecher <sup>a</sup> , n (%)	27 (8) <sup>b</sup>	14 (4) <sup>b</sup>

a: Als Studienabbrecher wurden nur die Patienten berücksichtigt, welche die Studie schon vor dem vorzeitigen Abbruch der gesamten Studie beendet haben.  
 b: eigene Berechnung  
 BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; CNV: choroidale Neovaskularisation; CST: Dicke des zentralen Teilfelds; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; OCT: optische Kohärenztomografie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

### A3.3.1.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (nAMD)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
OCTAVE	ja	ja	ja	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	niedrig

*Kursiv* gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.  
 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.  
 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.

### A3.3.1.2 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 Studiendauer 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.

#### A3.3.1.2.1 Sehvermögen

##### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen

Tabelle 18: 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 19: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (nAMD)

Studie Zeitpunkt der Erhebung	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><i>OCTAVE</i></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
<p><i>Studienbezeichnung kursiv</i>: unpublizierte Studie.                      a: eigene Berechnung, asymptotisch                      b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63])                      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</p>					

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. Diesem Schwellenwert liegt eine Arbeit von Koch 2012 [64] zugrunde. In der Untersuchung wurde eine Minimal important Difference (MID) für die 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 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.

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 20: 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	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; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); PT: Preferred Term						

#### Ergebnisse zu Schmerzen

Tabelle 21: 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>OCTAVE</b>					
Augenschmerzen	336	9 (2,7)	334	10 (3,0)	0,89 [0,36; 2,22] <sup>a</sup> ; 0,871 <sup>b</sup>
<i>Studienbezeichnung kursiv</i> : unpublizierte Studie					
a: eigene Berechnung, asymptotisch					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63])					
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. 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. 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.

### A3.3.1.2.3 Fremdkörpergefühl

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

### A3.3.1.2.4 Anzahl der intravitrealen Injektionen

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen

Tabelle 22: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur 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	<i>niedrig</i>	<i>unklar<sup>a</sup></i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>niedrig</i>
<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 zur Anzahl der intravitrealen Injektionen

Tabelle 23: Ergebnisse zur 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><i>OCTAVE</i></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: unpublizierte Studie</i>					
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 Nutzen oder Schaden der Sehschärfe + OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zu einer sehschärfegesteuerten IVOM vor.

#### A3.3.1.2.5 Unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dargestellt (Tabelle 24). Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse (Tabelle 25). Anschließend werden die Effekte für die einzelnen Ereignisse sowie die Gesamtnutzensausage für den Endpunkt veranschaulicht (Tabelle 26).

### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 24: 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 25: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (nAMD)

Studie	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 vermindert	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 25: 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 vermindert	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
Embolie der Retinalarterie	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)	
Osteoarthrose <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)	
Tod	336	6 (1,8)	334	1 (0,3)	6,05 [0,72; 50,57]; 0,069
<i>Studienbezeichnung kursiv</i> : unpublizierte Studie					
a: eigene Berechnung, asymptotisch					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63])					
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 26: 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 25 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 mit dem PT „Sehschärfe vermindert“ 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 (A3.3.1.2.1).

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.

### A3.3.1.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 27: 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 28: 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><i>OCTAVE</i></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.

### A3.3.1.2.7 Meta-Analysen

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### A3.3.1.2.8 Sensitivitätsanalysen

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

#### **A3.3.1.2.9 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 wird zunächst die eingeschlossene Studie 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 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (DMÖ)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
OZDRY	RCT, multi- zentrisch, parallel,	100 ▪ 50 (Interventions- gruppe) ▪ 50 (Kontroll- gruppe)	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 und Komplikationen
<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>IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; OCT: optische Kohärenztomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 30: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in der Studie (DMÖ)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
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 Prüfarztes 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; nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; SD-OCT: Spectral-Domain OCT		

Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie (DMÖ)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
OZDRY	Dexamethason 700 $\mu$ g 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 $\mu$ m; 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</math> 30 mmHg</li> <li>▪ BCVA besser als 83 ETDRS-Buchstaben</li> <li>▪ intraokulärer Infektion oder schwerer Entzündung</li> </ul>	Dexamethason 700 $\mu$ g 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</math> 30 mmHg</li> <li>▪ BCVA besser als 83 ETDRS-Buchstaben</li> <li>▪ intraokulärer Infektion oder schwerer Entzündung</li> </ul>	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>▪ Katarakt-Operation</li> <li>▪ panretinale Fotokoagulation</li> </ul>
a: im Studienauge BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; CST: Dicke des zentralen Teilfelds; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; OCT: optische Kohärenztomografie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor			

Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulation (DMÖ)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>OZDRY</b>	<b>OCT-basiertes PRN-Schema</b>	<b>Festes Behandlungsschema</b>
N	50	50
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (10)	64 (11)
Geschlecht [w / m], %	32 <sup>a</sup> / 68	20 <sup>a</sup> / 80
Diabetestyp, n (%)		
Typ1	2 (4)	7 (14)
Typ2	48 (96) <sup>a</sup>	43 (86) <sup>a</sup>
Dauer der Diabeteserkrankung [Monate], Median (1. Quartil; 3.Quartil) (IQR)	196 (124; 249)	192 (112; 255)
Dauer des diabetischen Makulaödems [Monate], Median (1. Quartil; 3.Quartil) (IQR)	37 (18; 48)	36 (15; 51)
Vorbehandlung des DMÖ, n (%)		
Lasertherapie der Makula	48 (96)	46 (92)
Panretinale Laserfotokoagulation	8 (16)	14 (28)
Intravitreal VEGF-Inhibitoren	17 (34)	17 (34)
Intravitreal Steroide	3 (6)	5 (10)
BCVA [ETDRS-Buchstaben], MW (SD)	61 (9)	58 (10)
CRT [µm], MW (SD)	467 (144)	480 (128)
CST [µm], MW (SD)	468 (126)	472(114)
Vorliegen einer Katarakt, n (%) (N) <sup>b</sup>	31 (80) (39) <sup>b</sup>	24 (71) (34) <sup>b</sup>
Studienabbrecher, n (%)	1 (2) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>a</sup>
a: eigene Berechnung		
b: Anzahl der Patienten mit körpereigener Linse in dem Studienarm		
BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; CRT: zentrale Netzhautdicke; CST: Dicke des zentralen Teilfelds; DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IQR: Interquartilsabstand; 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 33 dargestellt.

Tabelle 33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (DMÖ)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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.

#### A3.3.2.2.1 Sehvermögen

##### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Sehvermögen

Tabelle 34: 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 35: 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.
a: Logistische Regression. Es lagen nur nach Baseline BCVA und Studienzentrum adjustierte Ergebnisse in der Studie vor; eigene Berechnung aus Angaben zum reziproken Effektschätzer. 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					

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). 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 Anzahl der intravitrealen Injektionen

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Anzahl der intravitrealen Injektionen

Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur 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 zur Anzahl der intravitrealen Injektionen

Tabelle 37: Ergebnisse zur 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, wobei die obere Grenze des 95 %-KI -0,03 betrug. Der Effekt wird daher als nicht klinisch relevant betrachtet. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Anzahl der intravitrealen Injektionen folglich keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der OCT-Steuerung gegenüber einer Therapie mit festen Behandlungsintervallen.

**A3.3.2.2.5 Unerwünschte Ereignisse**

**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 38: 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
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						

## Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 39: 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					
IOP-senkende Medikamente notwendig	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
benötigte chirurgische Intervention aufgrund des erhöhten Augen- innendrucks	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
Katarakt-Operation	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
Tod	50	1 (2,0) <sup>b</sup>	50	1 (2,0) <sup>b</sup>	1,00 [0,06; 16,44]; > 0,999
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 [63]) g: Die Studie selbst unterscheidet nicht zwischen UE und SUE. Die Zuordnung der SUE erfolgte nachträglich für den Bericht. IOP: 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					

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 das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte.

### A3.3.2.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 40: 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>
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						

#### Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 41: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: NEI VFQ-25 (DMÖ)

Studie	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn (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)	-3,1 [-8,3; 2,1] <sup>b</sup> ; k. A.
Festes Behandlungsschema	49	k. A.	k. A.	3,02 (15,4)	
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. b: Es lagen nur nach Baseline BCVA und Studienzentrum adjustierte Ergebnisse in der Studie vor; eigene Berechnung aus Angaben zur umgekehrten Effektrichtung. 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					

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.

#### **A3.3.2.2.7 Meta-Analysen**

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **A3.3.2.2.8 Sensitivitätsanalysen**

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

#### **A3.3.2.2.9 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 konnte keine Studie identifiziert werden.

## A4 Kommentare

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

Nachfolgend 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 Übersichtsarbeit 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 [28-30] für die Indikation nAMD und eine Studie [65] mit DMÖ-Patienten für die Indikation DR eingeschlossen werden. Für die Therapiesteuerung einer pro-re-nata-Behandlung ist neben dem OCT-Verfahren die Anwendung weiterer diagnostischer Verfahren denkbar. Die gewählten Surrogate lassen keinen direkten Rückschluss auf die OCT zu. Somit wird hier eine andere Fragestellung beantwortet als das Untersuchungsziel 2 der Nutzenbewertung. Schmucker et al. können daher nur eine Aussage zum Vergleich einer Pro-re-nata-Behandlung versus einer monatlichen Behandlung treffen.

Die gepoolten Ergebnisse zeigten für die nAMD zwar einen statistisch signifikanten, aber keinen klinisch relevanten Unterschied in der Zunahme der Sehschärfe zwischen der Pro-re-nata-Behandlung und der monatlichen Therapie. Dagegen benötigte die pro-re-nata-behandelte Gruppe 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].

#### **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 Kohärenztomographie (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“ [66] aus dem Jahr 2011 und die Leitlinie Nr. 21 „Altersabhängige Makuladegeneration AMD“ [21] von 2015 wurden vom Berufsverband 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 Übersichtsarbeiten 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 Specialist 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. Die Empfehlung beruht auf den Evidenzklassen I und II. Die hier genannten 3 RCTs (CATT [28], VIEW [67], HARBOR [30]) wurden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da in den Pro-re-nata-Behandlungsgruppen neben der OCT noch andere diagnostische Verfahren zur Therapiesteuerung eingesetzt wurden (vgl. Argumentation A4.3).

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 Verlaufuntersuchung 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 bislang auf Studien, bei denen sich die Effekte der eingesetzten diagnostischen Verfahren miteinander vermischen und welche die Berichtsfragestellung nicht beantworten können. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung basieren auf 2 Studien, die erst 2015 und 2016 veröffentlicht beziehungsweise abgeschlossen wurden. Die Studienlage zur Nutzenbewertung der OCT ist immer noch nicht ausreichend. Allerdings sind die OCTAVE- und OZDRY-Studie momentan die einzigen Studien, welche die beste verfügbare Evidenz für den gesuchten Vergleich liefern.

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

In der systematischen Übersichtsarbeit von Schmucker et al. wurden zur Evaluierung des OCT-Verfahrens in der Therapiesteuerung die Studien CATT [28], HARBOR [30], IVAN [29] und DA VINCI [65] für einen direkten Vergleich einer monatlichen Behandlung mit einer Pro-re-nata-Behandlung eingeschlossen. Die Leitlinie der EURETINA [10] zur Behandlung der nAMD stützt ihre Empfehlungen zur OCT auch auf die Ergebnisse der CATT-Studie [28] und der HARBOR-Studie [30]. In der CATT-, HARBOR- und IVAN-Studie wurden zusammen über 2800 Patienten mit einer unbehandelten nAMD eingeschlossen. Die DA VINCI-Studie randomisierte 221 Patienten mit einem zentralen DMÖ. Diese Studien wurden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, da auch hier die Wiederbehandlung nicht allein OCT-gesteuert war. Zusätzlich wurden die Sehschärfe und teilweise noch weitere diagnostische Verfahren zur Therapieentscheidung herangezogen. Aus diesem Studiendesign lässt sich ein Nutzen der Pro-re-nata-Behandlung nicht direkt der OCT zuordnen. Dafür bedarf es Vergleiche, bei denen der Unterschied zwischen den Studienarmen

lediglich die Anwendung der OCT ist. Die OCTAVE- und OZDRY-Studie haben gezeigt, dass solche Vergleiche machbar sind. Allerdings ist die Evidenzlage aus diesen beiden Studien zu gering, um den Nutzen der OCT in den Indikationen nAMD und DMÖ abschließend bewerten zu können. 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. Eine weitere groß angelegte Studie mit einem Design entsprechend der OCTAVE-Studie wäre für die Nutzenbewertung förderlich. Besonders geeignet ist dabei der Vergleich zwischen 2 bedarfsgesteuerten Behandlungsstrategien, bei dem die OCT in einer Gruppe als zusätzliche Diagnostik eingesetzt wird.

## 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. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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).
32. 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).
33. 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.
34. 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>.
35. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

36. 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.
37. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
38. 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.
39. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
40. 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>.
41. 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).
42. 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>.
43. 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>.
44. 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).
45. 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>.

46. Novartis Farmacéutica. A 12-month, phase IIIb, randomized, visual acuity, assessor-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of ranibizumab 0.5mg in treat and extend regimen compared to monthly regimen, in patients with neovascular 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:2013-002626-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002626-23).
47. 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>.
48. 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>.
49. 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>.
50. 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>.
51. 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>.
52. 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 (TRES-DME): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.10.2015 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934556>.
53. 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>.
54. 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>.
55. 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>.

56. 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>.
57. 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).
58. 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>.
59. 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>.
60. 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).
61. 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>.
62. Novartis. A 12-month, phase 3b, randomized, visual acuity assessormasked, multicenter study assessing the efficacy and safety of ranibizumab 0.5mg in treat and extend regimen compared to monthly regimen, in patients with neovascular age-related macular degeneration: study CRFB002A2411; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
63. 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.
64. 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.
65. 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.

66. 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>.
67. 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.
68. 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.
69. 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

#### **OCTAVE 2016**

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 2015**

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).

## **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. 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.
6. 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.
7. 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>
8. 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.
9. 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].

10. 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.
11. 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.
12. Grover D, Li TJ, Chong CCW. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD005656.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Prünte 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD007419.
31. 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.
32. 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. 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.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.

27. 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.

#### **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. 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.

7. 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.

8. 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. 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.

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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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).
14. 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.hsrc.nihr.ac.uk/topics/aflibercept-eylea-for-visual-impairment-due-to-diabetic-macular-oedema-first-line/>.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

## 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, Mavranzouli 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. 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.

7. 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.
8. 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>.
9. NIHR Horizon Scanning Centre. Ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularisation and macular oedema [online]. 01.2015 [Zugriff: 04.08.2016]. URL: <http://www.hsrc.nihr.ac.uk/topics/ranibizumab-lucentis-for-choroidal-neovascularisation-and-macular-oedema/>.
10. 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>.
11. 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 March 29

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [68] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [68] – 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

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 March 29, 2016
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 3 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 29, 2016

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [68] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [69] – 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/
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 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 3 of 12, March 2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 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
#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 1 of 4, January 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}
#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

<b>Suchstrategie</b>
( 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

<b>Suchstrategie</b>
(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

<b>Suchstrategie</b>
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