

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

Vorläufiger Berichtsplan

Auftrag: D15-01
Version: 1.0
Stand: 24.03.2016

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 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften Stellungnahmen abgeben, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Projektverlauf	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	5
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	5
4.1.4 Studientypen	6
4.1.5 Studiendauer	6
4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	6
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	7
4.2 Informationsbeschaffung	7
4.2.1 Bibliografische Recherche.....	7
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	8
4.2.2.1 Systematische Übersichten	8
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	8
4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	8
4.2.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen	8
4.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	9
4.2.2.6 Informationen aus Anhörungen	9
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	9
4.3 Informationsbewertung	10
4.4 Informationssynthese und -analyse	11
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	11
4.4.2 Meta-Analysen	12
4.4.3 Aussagen zur Beleglage	12

4.4.4	Sensitivitätsanalysen	13
4.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	14
5	Literatur	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	7
Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
DMÖ	diabetisches Makulaödem
DR	diabetische Retinopathie
FAG	Fluoreszenzangiografie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVOM	intravitreale operative Medikamentengabe
nAMD	neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
OCT	optische Kohärenztomografie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD-OCT	Spectral-Domain OCT
TD-OCT	Time-Domain OCT
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 Jahren [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 Diabetiker ist 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 neu gebildeter Gefäße. 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), 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 zurück 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 identifizieren, was insbesondere für die Verlaufsuntersuchungen von Vorteil sein könnte [13,15].

Für die medikamentöse Behandlung der nAMD und des DMÖ stehen sowohl vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) als auch Kortikosteroidpräparate zur Verfügung. Beide Medikamente werden durch eine intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM) verabreicht. Kortikosteroide haben eine antientzündliche 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
 - 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 Projektverlauf

3.1 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 vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (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 Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 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.

4.1.2 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.

4.1.3 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
- 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.

4.1.4 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 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 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 [26]).

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 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 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
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 4.1.1)
E1b	Patienten mit nAMD oder DMÖ (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: diagnostische Strategie mit OCT (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: diagnostische Strategie ohne Anwendung der OCT oder eine alternative Anwendungsstrategie mit OCT (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [27] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [28] 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>	

4.1.7 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).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 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

4.2.2 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 4.2.3).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

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

4.2.2.2 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.

4.2.2.3 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.

4.2.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen VEGF-Inhibitoren 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 [29].

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.

Folgender Hersteller wird angefragt:

- Novartis Pharma GmbH

4.2.2.5 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.

4.2.2.6 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.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) 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.

4.3 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.

4.4 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.

4.4.1 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 [30].

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 [31].

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.

4.4.2 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 [32]. 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 [33].

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 [34]. 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 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5).

4.4.3 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 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: 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 ^a		
				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.

4.4.4 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.

4.4.5 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 4.4.4 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 Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

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

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

5 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; 2. Auflage; 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.
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.
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.
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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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>.
30. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
31. 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.
32. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
33. 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.
34. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.