

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2015-03-15-D-160 Aflibercept**

Stand: August 2015

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Aflibercept (nAWG)

zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschluss (VAV)

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Abschnitt II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	GRID-Laserkoagulation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Aflibercept (neues Anwendungsgebiet Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV)) nach § 35a SGB V – vom 20. März 2014
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aflibercept (nAWG) S01LA05 Eylea®	Beantragte Indikationserweiterung: Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV)
Ranibizumab S01LA04 Lucentis®	Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur: [...] • Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss) (FI Lucentis®, Mai 2014; Zulassung seit 22.01.2007, im betrachteten Anwendungsgebiet seit 27.05.2011)
Dexamethason (Intravitreales Implantat) S01BA01 Ozurdex®	OZURDEX® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit: [...] Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV). [...] (FI Ozurdex®, August 2014; Zulassung seit 27.07.2010)

Quellen: Arzneitelegamm, Fachinformationen; Stand: 08.09.2014

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):.....	4
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:.....	4
Systematische Recherche: .....	4
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	6
Cochrane Reviews .....	8
Systematische Reviews.....	14
Leitlinien.....	21
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	26
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	32
Literatur: .....	34

### Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenstverschlusses (VAV)

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „retinaler Venenverschlusses“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.08.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **164** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 45 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **12** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

#### Abkürzungen

Anti-VEGF	Anti-vascular endothelial growth factor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BCVA	best-corrected visual acuity
BRVO	Branch retinal vein occlusion
CI	Confidence Interval
CRVO	Central retinal vein occlusion
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ERG	Evidence review group
ETDRS	Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study
FA	Fluorescein angiography
FUP	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP	grid laser photocoagulation
HRVO	hemi-retinal vein occlusion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ME	macular edema
MO	macular oedema.
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Services
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
NWMA	Network meta-analysis
OCT	Optical coherence therapy
RVV	retinaler Venenverschluss
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAV	Venenastverschluss
ZVV	Zentralvenenverschluss

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>IQWiG, 2015 [7].</b></p> <p><b>Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</b> (Dossierbewertung A15-11).</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b></p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab oder GRID-Lasertherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV).</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt, die er als Ranibizumab oder GRID-Lasertherapie festgelegt hat. Dies wich vom pU ab, der die GRID-Lasertherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ablehnte und Ranibizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie benannte.</p> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b></p> <p>Es lagen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für den Vergleich von Aflibercept mit GRID-Lasertherapie gibt es zwar eine direktvergleichende RCT (VIBRANT), allerdings entsprach die Anwendung von Aflibercept in der Studie nicht der Zulassung.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept standen damit keine relevanten Daten zur Verfügung. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
--	--

<p><b>G-BA, 2014 [4].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept (neues Anwendungsgebiet)</p> <p>Siehe auch IQWiG, 2013 [6].</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> Aflibercept (Eylea®) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen <u>Zentral</u>venenverschluss (ZVV).</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> <b>Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab:</b> Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.</p>
--	---

## Cochrane Reviews

<p><b>Mitry D et al., 2013 [9].</b></p> <p><b>Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to <u>branch</u> retinal vein occlusion</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this review is to investigate the efficacy and gather evidence from randomised controlled trials (RCTs) on the safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents for the treatment of macular oedema (MO) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: pat. (all ages, both genders) with unilateral or bilateral MO secondary to BRVO</p> <p>Intervention anti-VEGF treatment</p> <p>Komparator: another treatment, no treatment, or placebo</p> <p>Endpunkt: proportion of participants with an improvement from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) of greater than or equal to 15 letters (three lines) on the Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (Chart at six months and at 12 months of follow-up); Mean visual acuity (VA) change at six months and any additional follow-up intervals reported. We reported the method of VA measured (e.g. Snellen or ETDRS), The proportion of participants with a loss of 15 or more letters (ETDRS) compared with baseline, at six months and any additional follow-up intervals, Change in central retinal thickness on optical coherence tomography (OCT) from baseline and final reported follow-up, The number and type of complications, The number of additional interventions administered.</p> <p>Studiendauer: mind. 6 Monate</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Aug. 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 trials (n=427); 1 RCT, 1 quasi-RCT</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbook</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <p><b><u>Anti-VEGF treatment versus sham</u></b></p> <p>1 trial (n= 397); a 12-month, phase III, multicentre, randomized trial that included a six-month, injection-controlled treatment period followed by a six-month observation period Eligible patients were randomised 1:1:1 to receive monthly injections of 0.3 mg or 0.5 mg ranibizumab or sham injections, using a dynamic randomisation</p>



method.

***Improvement of 15 or more letters (primary outcome)***

the percentage of patients who had an improvement from baseline of 15 or more letters by month six was 55.2% (0.3mg) and 61.1% (0.5mg) in the ranibizumab groups and 28.8% in the sham group with a risk ratio (RR) of 1.92 (1.41 to 2.61) favouring 0.3mg versus sham and aRR (95% confidence interval (CI)) of 2.12 (1.57 to 2.87) favouring 0.5 mg versus sham.

This was maintained in the ranibizumab groups during the observation period when ranibizumab was given as needed, and at month 12 the percentage of patients who had an improvement of 15 or more letters was 56.0% (0.3 mg), 60.3% (0.5 mg) and 43.9% (sham), with a RR (95% CI) of 1.27 (1.00 to 1.63) favouring 0.3 mg versus sham and a RR (95% CI) of 1.37 (1.08 to 1.74) favouring 0.5 mg versus sham.

***Mean change in best-corrected visual acuity (BCVA)***

at month six, patients in the 0.3 mg and 0.5 mg ranibizumab treatment groups had gained a mean (95% CI) of 16.6 (14.7 to 18.5) and 18.3 (16.0 to 20.6) letters compared with 7.3 (5.1 to 9.5) letters in the sham group (P < 0.0001 for each ranibizumab group versus sham). This improvement was maintained up to 12 months with as required monthly injections for months seven to 12 with a mean gain of 16.4 (14.5 to 18.4) letters, 18.3 (15.8 to 20.9) letters and 12.1 (9.6 to 14.6) letters for the 0.3 mg, 0.5 mg and sham groups respectively at month 12.

**Anti-VEGF treatment versus laser photocoagulation**

1 trial (n=30); prospective, quasi-randomised study, of 30 eyes from 30 consecutive patients with MO secondary to non-ischaemic BRVO who were treated with intravitreal bevacizumab (1.25mg) (n = 15) or macular grid laser photocoagulation (GLP) (n = 15) and followed up for 12 months

***Improvement of 15 or more letters (primary outcome)***

At months, six and 12, approximately, 73.3% (n = 11), 80% (n = 12) of patients had an increase of three or more ETDRS lines in BCVA in the bevacizumab group. At months, six and 12, approximately 46.6% (n = 7), 46.6% (n = 7), 53.3% (n = 8) of patients had an increase of three or more ETDRS lines in BCVA in the GLP group. There was a nonsignificant increase in the chance of achieving the primary outcome comparing 1.25 mg bevacizumab versus GLP at six and 12 months. The RR for the bevacizumab group was 1.57

	<p>(0.84 to 2.92; P = 0.15) at six months and 1.50 (0.88 to 2.57; P = 0.14) at 12 months</p> <p><b>Mean change in best-corrected visual acuity (BCVA)</b></p> <p>at six months after the first bevacizumab injection the mean BCVA had improved by 0.3 and by 12months had improved by 0.31 logMAR. In the GLP group at month, six and 12 after the laser treatment, mean changes in BCVA had improved by 0.21, and 0.20 logMAR respectively.</p> <hr/> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Only one RCT was found with outcomes reported for six and 12 months. However, between 45% to 50% of ranibizumab randomised groups received laser treatment. No data are provided on this subgroup of patients and a proportion of the visual gain reported may be attributed to this treatment</li> <li>• 5 ongoing studies have been identified, will be included when data become available.</li> </ul>
<p><b>Lam FC et al., 2015 [8].</b></p> <p><b>Macular grid laser photocoagulation for branch retinal vein occlusion (Review)</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To examine the effects of macular grid laser photocoagulation in the treatment of macular oedema following BRVO.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: People with BRVO, in one or both eyes, irrespective of age or sex. We included participants only if there was at least one year of follow-up after treatment.</p> <p>Intervention: macular grid laser photocoagulation treatment (consideration of laser photocoagulation for BRVO through the use of different laser sources and photocoagulation techniques.)</p> <p>Komparator:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. no intervention or sham treatment;</li> <li>2. pharmacologic treatments (intravitreal steroids and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) compounds);</li> <li>3. surgery (pars plana vitrectomy, vitrectomy and arteriovenous decompression);</li> <li>4. a combination of pharmacologic treatments and surgery.</li> </ol> <p>Endpunkt:</p> <p><i>Primary outcomes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportion of participants with at least 15 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters (i.e. three ETDRS lines or 0.3 logMAR) improvement in visual acuity at one year or more.</li> </ul>

- Proportion of participants with at least 15 ETDRS letters worsening in visual acuity at one year or more.

*Secondary outcomes*

- Change in best-corrected visual acuity (BCVA) compared with baseline visual acuity as a continuous score at one year or more.
- Anatomic measures for macular oedema: presence of macular oedema with stereoscopic fundus photography or biomicroscopy, presence of leakage on intravenous fluorescein angiography (IVFA) and assessment of central macular thickness on optical coherence tomography (OCT) at one year or more. In addition:
  - other functional measures: contrast sensitivity; quality of life assessment through validated questionnaires.
  - frequency and severity of ocular and systemic adverse events.

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 21 August 2014.  
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 studies (Battaglia Parodi 1999, BVOS 1984, Parodi 2006, Russo 2009, SCORE 2009)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool

3. Ergebnisdarstellung

**Macular grid laser versus control**

Two studies compared macular grid laser to control (observation or sham treatment): BVOS 1984; Battaglia Parodi 1999

*Proportion of participants with at least 15 ETDRS letters*

improvement in visual acuity at one year or more. The number of people gaining at least 15 ETDRS letters was not reported. A greater proportion of participants in the grid laser group (28/43) gained 10 or more letters of vision at 36 months compared to the observation group (13/35) (risk ratio (RR) 1.75, 95% CI 1.08 to 2.84, P = 0.02). (moderate quality)

*Proportion of participants with at least 15 ETDRS letters*

worsening in visual acuity at one year or more. Again the 15 letter cutpoint was not reported. At 36 months, 5/43 people treated with grid laser lost 10 or more letters compared to 6/35 in the control group (RR 0.68, 95% CI 0.23 to 2.04, P 0.49). (moderate quality)

*Change in BCVA from baseline*

The mean difference in the change in BCVA from baseline to 36

months between the two groups was 0.11 logMAR (95% CI 0.05 to 0.17, P < 0.0001; 78 participants). (high quality)

Frequency and severity of ocular and systemic adverse events

One participant experienced an apparent perforation of Bruch's membrane, but this did not affect visual acuity. No other complications were observed.

**Subthreshold grid laser versus threshold grid laser**

Only one study reported this comparison. Parodi 2006 randomised 36 participants to either subthreshold laser or threshold grid laser.

Proportion of participants with at least 15 ETDRS letters

improvement in visual acuity at one year or more. A greater proportion of the participants in the subthreshold grid laser group gained 15 or more letters at 12 months (RR 1.68, 95% CI 0.57 to 4.95, P = 0.35), and the effect appeared to be greater at 24 months (RR 2.24, 95% CI 0.95 to 5.24, P = 0.06). (imprecise effect measures)

Proportion of participants with at least 15 ETDRS letters

worsening in visual acuity at one year or more. No difference could be demonstrated in the proportion of participants losing 15 or more letters when comparing the subthreshold laser and threshold laser group at 12 months (RR 0.56, 95% CI 0.06 to 5.63, P 0.61) or at 24 months (RR 1.12, 95% CI 0.18 to 7.09, P = 0.91). (moderate quality)

Change in BCVA from baseline

At 12 months, the mean BCVA in the subthreshold grid laser group increased by 0.024 logMAR more than the threshold grid laser group. At 24 months, there was no statistical difference in the gain in mean BCVA from baseline between the subthreshold grid laser group and the threshold grid laser group (MD 0.07, 95% CI -0.10 to 0.24, P = 0.42) (moderate quality)

Change in macular oedema

No difference could be demonstrated in the mean foveal thickness between the subthreshold group and the threshold grid laser group at 12 months (MD -9.00, 95% CI -41.83 to 23.83; participants = 36) or at 24 months (MD -9.00, 95% CI -39.69 to 21.69; participants = 36). (moderate quality)

**Risk of bias assessment:**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Visual outcome	Blinding of outcome assessment (detection bias): Macular oedema outcome	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Battaglia Parodi 1999	?	?	-	+	-	-	-	
BVOS 1984	+	+	+	+	+	+	+	+
Parodi 2006	+	?	+	+	+	+	+	?
Russo 2009	-	-	-	-	?	+	-	
SCORE 2009	+	+	+	+	+	+	+	?

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

Moderate-quality evidence from one RCT supports the use of grid laser photocoagulation to treat macular oedema following BRVO. There was insufficient evidence to support the use of early grid laser or subthreshold laser.

**(5. Hinweise durch FB Med)**

Bevacicumab und Triamcinolone sind im AWG in Deutschland nicht zugelassen und Vergleiche zu diesen Therapien wurden nicht dargestellt. Bevacicumab = VEGF-Inhibitor

Zusammenfassend zu Bevacicumab: We could not be certain that bevacizumab injections were better than grid laser treatment, because the effect was imprecise and the quality of the evidence was low. In one trial, the RR for gain of 15 or more letters at 12 months was 0.67 (95% CI 0.39 to 1.14, 30 participants, Russo 2009 low-quality evidence). Change in visual acuity (VA) at 12 months was MD 0.11 logMAR (95% CI -0.36 to 0.14, low-quality evidence).

## Systematische Reviews

<p><b>Regnier SA et al., 2015 [12].</b></p> <p><b>Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with oedema secondary to BRVO Stat. Methode: A Bayesian network meta-analysis of RCTs of treatments for macular oedema secondary to BRVO.</p> <p>Intervention: Ranibizumab 0.5 mg pro re nata, aflibercept 2 mg monthly (2q4), dexamethasone 0.7 mg implant, laser photocoagulation, ranibizumab +laser, or sham intervention. Bevacizumab and triamcinolone were excluded.</p> <p>Endpunkte: the outcome of interest had to be measured at 6 or 12 months from study baseline, with 6-month data used for the analysis when available</p> <p>Efficacy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mean change in best corrected visual acuity (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study scale)</li> <li>• % of patients gaining <math>\geq 15</math> letters</li> </ul> <p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• % of patients with increased intraocular pressure (IOP)/ocularhypertension (OH).</li> </ul> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Einschluss aller Studien, die in Glanville, 2014 [5] berücksichtigt wurden; Updaterecherche mit gleicher Suchstrategie am 4. August 2014 in Medline (including Medline In-Process), EMBASE and the Cochrane Library</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=1743)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: according to the methodology checklist detailed in Appendix C of the National Institute for Health and Care Excellence Guidelines Manual 2012</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Berücksichtigung von 8 Studien, davon RABAMES nur in Sensitivitätsanalyse, 7 in NWMA</li> <li>• Study quality in general good, except for Battaglia Parodi 1999 (siehe Tabelle 1)</li> </ul>

**Table 1** Quality appraisal of randomised controlled trials included in the network meta-analysis

Study	Was randomisation carried out appropriately?	Was concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
Battaglia Parodi <i>et al</i> <sup>6</sup>	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Unclear	Yes	No
BRAVO <sup>9, 23</sup>	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes
GENEVA <sup>14, 34</sup>	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
RABAMES <sup>22</sup>	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes
Tan <i>et al</i> <sup>7</sup>	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
VIBRANT <sup>12</sup>	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes

BRIGHTER<sup>10</sup> and COMRADE-B<sup>33</sup> were not assessed for the risk of bias owing to limited study methodology being reported.

**Studiencharakteristika:**

Study	Treatment (dose)	Time end point measured (months)	Drug regimen	Mean number of injections/ implants	n	Baseline BCVA	Age (years)	Disease duration (months)	Baseline CRT (µm)	Patients gaining ≥15 letters (%)	BCVA increase (SD)
VIBRANT <sup>12</sup>	Aflibercept 2q4	6	6xmonthly doses	5.7	91	58.6	67.0	1.4	559	53	17.0 (11.9)*
BRAVO†	Laser	6	-	5.7	90	57.7	63.9	1.4	554	27	6.9 (12.9)*
	Ranibizumab 0.5 mg	6	6xmonthly doses	5.7	129	53.7	67.2	3.2	544‡	60	18.1 (13.2)
Tan <i>et al</i> <sup>7</sup>	Sham injection	6	-	8.1	131	55.0	65.1	3.5	488‡	29	7.3 (13.1)
	Ranibizumab 0.5 mg	12	6xmonthly doses, then PRN	8.1	15	39.5	69.6	4.1	616‡	53	12.5 (19.3)
GENEVA <sup>14, §</sup>	Laser	12	-	1.0	21	46.2	66.7	3.5	519‡	19	-1.6 (18.2)
	Dexamethasone 0.7 mg implant	6	1 implant at month 0	1.0	291	54.3	64.7	5.2	562	23	7.4 (7.6)§
BRIGHTER	Sham procedure	6	-	4.8	279	54.8	63.9	5.1	539	20	4.9 (7.5)§
	Ranibizumab 0.5 mg	6	3xmonthly doses, then PRN	4.8	142	58.9	63.9	3.4	554‡	50	16.3 (10.2)
COMRADE-B†	Ranibizumab 0.5 mg+laser	6	3xmonthly doses, then PRN	4.5	143	56.7	66.7	3.2	582‡	48	15.0 (11.8)
	Laser	6	-	4.9	72	58.3	67.1	2.8	558‡	26	5.2 (14.7)
RABAMES <sup>22</sup>	Ranibizumab 0.5 mg	6	3xmonthly doses, then PRN	4.9	124	57.9	65.6	2.0	537	61	17.0 (11.2)
	Dexamethasone 0.7 mg implant	6	1 implant at month 0	~3.0	117	58.4	65.7	1.7	545	37	9.1 (12.5)
Battaglia Parodi <i>et al</i> <sup>6</sup>	Laser	6	-	~3.0	10	59.0	68.8	5.0	571	20	2 (16.9)
	Ranibizumab 0.5 mg	6	3xmonthly doses	~3.0	10	58.5	64.2	5.1	584	70	17 (12.5)
Battaglia Parodi <i>et al</i> <sup>6</sup>	Laser+ranibizumab 0.5 mg	6	3xmonthly doses	~3.0	10	64.5	65.9	6.0	506	70	6 (9.3)
	Laser	3 and 12	-	-	33	65.6	NA	NA	NA	NA	9.7 (13.2)
Battaglia Parodi <i>et al</i> <sup>6</sup>	Control	3 and 12	-	-	35	64.6	NA	NA	NA	NA	11.1 (13.2)

**Differing treatment regimes for ranibizumab across studies:**

Battaglia Parodi *et al*<sup>6</sup> decimal data are converted into BCVA letters.  
 \*SDs were not reported in the VIBRANT publication,<sup>12</sup> but were provided by the authors of the study.  
 †Data for BRAVO, BRIGHTER, COMRADE-B is reported after patient-level data analysis.  
 ‡Central foveal thickness.  
 §In GENEVA,<sup>14</sup> baseline characteristics were not split between patients with CRVO and those with BRVO. BCVA letters gained from the NICE assessment file entitled 'Evidence review: dexamethasone implants (Ozurdex) for macular oedema after retinal vein occlusion (2010)'. SE of the mean was graphically estimated.  
 ¶Data for BRAVO, BRIGHTER, COMRADE-B is reported in terms of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters; BRVO, branch retinal vein occlusion; CRT, central retinal thickness; CRVO, central retinal vein occlusion; NA, not applicable; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PRN, pro re nata (as needed); RCT, randomised controlled trial.

- Tan et al., BRIGHTER and COMRADE-B reported results with a ranibizumab PRN regimen;
- BRAVO: received six monthly doses of ranibizumab  
→ overall the ranibizumab treatment regimen is referred to as PRN.

Eligibility criteria differed among RCTs:

- Reanalysis of patient-level data for three of the ranibizumab trials: (BRAVO, BRIGHTER, COMRADE-B) to match the key eligibility criteria from the VIBRANT-study
- Exclusion of patients if:
  - they had a baseline BCVA of less than 24 letters or a duration of disease of more than 12 months.
- 3 patients were excluded from BRAVO and 3 patients were excluded from COMRADE-B, but 91 of 448 (20.3%) patients were excluded from BRIGHTER

**Mean changes in BCVA between baseline and 6 month FUP:**

Statistically significant in comparison to laser therapy:

- ranibizumab monotherapy (+11.5 (7.5 to 15.9)),
- ranibizumab plus laser combination therapy (+10.1 (5.1 to 15.3))
- and aflibercept (+10.2 (4.6 to 15.5))

statistically significant in comparison to dexamethasone implant:

- ranibizumab mono +8.0 (4.0 to 11.9)

**Pairwise OR for gaining at least 15 letters:**

- Ranibizumab mono vs. laser: OR=3.24 (1.03 to 12.56)
- Ranibizumab mono vs. Sham: OR=3.53 (1.02 to 12.67)

**Pairwise OR for gaining absolute letters from baseline:**

- Laser vs. ranibizumab mono: -11.5 (-15.9 to -7.5)
- ranibizumab+laser vs. laser: 10.1 (5.1 to 15.3)
- Ranibizumab mono vs. Sham: 10.6 (6.0 to 14.2)
- Ranibizumab+laser vs. Sham: 9.2 (3.4 to 14.5)

**Intraocular pressure (IOP)/ocularhypertension (OH):**

- dexamethasone implant vs. anti-VEGF monotherapies: OR=13.1 (1.7 to 116.9)

**Probability of being the most efficacious treatment:**

*BCVA letters gained:*

- 54% for ranibizumab monotherapy,
- 30% for aflibercept,



- 16% for ranibizumab plus laser photocoagulation and
- 0% for dexamethasone 0.7 mg implant/laser/Sham

*Percentage of patients gaining at least 15 letters:*

- 39% for aflibercept,
- 35% for ranibizumab monotherapy,
- 24% for ranibizumab plus laser photocoagulation,
- 2% for dexamethasone,
- 1% for sham intervention and
- <1% for laser monotherapy.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This Bayesian network meta-analysis confirmed the superiority of ranibizumab monotherapy over dexamethasone implant or laser for the treatment of macular oedema secondary to BRVO, and showed that there were no statistical differences between ranibizumab monotherapy and aflibercept.

The results presented here indicate that the value of adjunctive laser photocoagulation therapy for macular oedema secondary to BRVO is uncertain

Our analysis was not able to demonstrate that the combination of laser and ranibizumab therapy provided higher efficacy gains than ranibizumab monotherapy.

*Limitations:*

- Despite matching for baseline best corrected visual acuity (BCVA) and duration of disease, substantial heterogeneity existed between anti-VEGF RCTs.
- Two clinical trials included in the meta-analysis were unpublished, and therefore their quality could not be assessed (BRIGHTER, COMRADE-B)

#### 5. Hinweise durch FB Med)

Ausschluss von 20,3% der Studienpopulation der BRIGHTER-Studie aufgrund ungleicher Baselinecharakteristika → könnte zur Verzerrung der Studienergebnisse durch Aufhebung der Randomisierung bei BRIGHTER geführt haben

This study was funded by Novartis Pharma AG. The funder provided support in the form of salaries for authors SAR, FA and VB. However, Novartis Pharma AG and Genentech Inc. reviewed the manuscript before submission. Third-party medical writing assistance was funded by Novartis Pharma AG. ML has received financial support and/or consulting fees from Novartis AG, Bayer, Allergan, Roche, GlaxoSmithKline, AstraZeneca and Novo Nordisk. Novartis has exclusive rights to market ranibizumab outside the USA and Genentech has exclusive rights to market ranibizumab in the USA.

<b>Glanville J et al., 2014 [5].</b> <b>Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic reviewel</b>	<b>1. Fragestellung</b> This systematic review assessed the efficacies of widely used treatments for macular oedema secondary to RVO and the feasibility of conducting indirect comparisons between these therapies.
	<b>2. Methodik</b>  Population: Patients with BRVO or CRVO (only BRVO relevant in this context)  Intervention 1. Ranibizumab 2. Bevacizumab 3. Dexamethasone IVT 4. Laser photocoagulation  Komparator Any of the interventions listed above and any of the following: 1. Best supportive care 2. Grid pattern photocoagulation 3. Sham injections 4. Mixed treatment comparisons  Endpunkt 1. Mean change in BCVA from baseline 2. Number of patients gaining $\geq 10$ letters from baseline to 6 months  Secondary measures extracted if available 1. Number of patients gaining $\geq 15$ letters 2. AEs 3. SAEs 4. Vision-related quality of life  Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 18 November 2010 in core medical databases (Medline, Embase, the Cochrane Library, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), and further searches were performed in relevant websites including the International Clinical Trials Registry Platform and the Association of Research and Vision and Ophthalmology  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 studies on BRVO  Qualitätsbewertung der Studien: according to the minimum criteria specified by the NICE guidelines
	<b>3. Ergebnisdarstellung</b>

## Evidenzbasis:

### Moderate study quality

**Table 2 Study design and key efficacy data for RCTs investigating treatments for BRVO (efficacy data are presented at 6 months unless otherwise indicated)**

Study design and patient characteristics	BRAVO [43]	Pooled data from both GENEVA trials [18]	Battaglia Parodi et al [45] (data presented at 9 months)	BVOS group [6] (data presented at 36 months)	Russo et al [50]	Moradian et al [49] (data presented at 6 weeks)
Study design	Blinded RCT	Blinded RCT	RCT (blinding not reported)	Blinded RCT	Unblinded RCT	Blinded RCT
Study quality <sup>a</sup>	6/8	7/8	3/8	7/8	5/8	7/8
Treatment arms	1. RBZ 0.3 mg 2. RBZ 0.5 mg 3. Sham (laser)	1. Dex IVT 0.7 mg 2. Dex IVT 0.35 mg 3. Sham	1. Laser 2. No treatment	1. Laser 2. No treatment	1. Laser 2. IVB	1. IVB 2. Sham
Key inclusion/exclusion criteria	Age ≥ 18 years  ETDRS BCVA: 20/50–20/400 Mean CST ≥ 250 µm	Age ≥ 18 years  BCVA < 20/50	VA < 0.6	VA ≤ 20/40	logMAR ETDRS ≤ 0.4  CMT ≥ 30 µm	BCVA ≤ 20/50
No. eyes (patients) randomized per arm	1. 134 2. 131 3. 132	1. 291 2. 260 3. 279	1. 33 2. 35	1. 43 2. 35	1. 15 2. 15	1. 42 2. 39
Study duration	6 months	6 months	24 months	36 months	12 months	3 months
Efficacy						
Mean change in BCVA, mean (SD)	1. 1.66 (11.0)* 2. 1.83 (13.2)* 3. 7.3 (13.0)	1. 7.4 <sup>b*</sup> 2. NR 3. 4.9 <sup>b</sup>	1. 0.7 (0.2) 2. 0.7 (0.2)	NR	1. 0.68 (0.13) 2. 0.57 (0.16) logMAR	1. 0.49 (0.32)* 2. 0.75 (0.48)
Number of patients gaining ≥ 15 letters (%)	1. 74 (55.2)* 2. 80 (61.1)* 3. 38 (28.8)	1. 67 (23.0) 2. NR 3. 56 (20.1)	NR	NR	1. 7 (46.7) 2. 11 (73.3)	NR
Number of patients gaining ≥ 10 letters (%)	1. 99 (73.9)* 2. 103 (78.6)* 3. 53 (40.2)	1. 120 (41.2)* 2. 55 (21.2) 3. 92 (33.0)	NR	1. 28 (65.1)* 2. 13 (37.1)	NR	NR

<sup>a</sup>Study quality was judged on the following criteria: randomization, allocation, blinding, similarity of groups, loss to follow-up, imbalance between groups, reporting of data from intention-to-treat group and whether the study was free of selective reporting. Detailed assessment of study quality is presented in Additional file 2.

<sup>b</sup>Data taken from manufacturer's submission to NICE [32] (standard deviations were not reported).

\*Statistically significant compared with sham/no treatment.

BCVA, Best-corrected visual acuity; BRAVO, Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after BRANCH retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety; BRVO, Branch retinal vein occlusion; BVOS, Branch Retinal Vein Occlusion Study; CMT, Central macular thickness; CST, Central subfield thickness; Dex IVT, Dexamethasone intravitreal; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GENEVA, Global Evaluation of implantable dexamethasone in retinal vein occlusion with macular edema; IVB, Intravitreal bevacizumab; logMAR, Logarithm of minimum angle of resolution; RBZ, Ranibizumab; RCT, Randomized controlled trial; VA, Visual acuity; NR, Not reported; SD, standard deviation.

## Efficacy:

Vergleiche zu Sham oder keine Behandlung, keine Head-to-head Vergleiche:

**Table 4 Efficacy comparator analysis for BRVO and CRVO (all data are presented at 6 months unless otherwise stated)**

	0.3 mg RBZ vs. sham	0.5 mg RBZ vs. sham	Dex IVT 0.35 mg vs. sham	Dex IVT 0.7 mg vs. sham	Laser vs. no treatment/ observation
<i>BRVO</i>					
Mean change in BCVA (measured by ETDRS scale unless otherwise specified), mean difference (95% CI)	930* (640, 1220) [43]	110* (783, 1417) [43]	NR	25* (0.6, 4.3) [18]	Battaglia Parodi et al (9 months), -0.01, (-0.08, +0.06)* [45]
Number of patients gaining ≥ 15 letters, OR (95% CI)	3.05* (1.84, 5.07) [43]	3.88* (2.32, 6.49) [43]	NR	1.19 (0.80, 1.78) [18]	NR
Number of patients gaining ≥ 10 letters, OR (95% CI)	4.22* (2.51, 7.09) [43]	5.48* (3.18, 9.44) [43]	1.07 (0.70, 1.62) [18]	1.43* (1.01, 2.01) [18]	BVOS (36 months), [6] 3.16* (1.25, 8.00)

- Vergleich Ranibizumab vs. Sham basiert auf BRAVO-Studie (6/8 Qualitätspunkten): Überlegenheit Ranibizumab in allen Endpunkten
- Vergleich Dexamethason vs. Sham basiert auf GENEVA-Studie (7/8 Qualitätspunkten): Überlegenheit Dexamethason (0.7 mg) mittlere Veränderung BVCA und Patienten mit Visusverbesserung ≥10 Letters
- Vergleich Laser vs. keine Behandlung basiert auf BVOS Studie und Publikation Battaglia Parodi 1999: Überlegenheit Laser

	Patienten mit Visusverbesserung $\geq 10$ Letters
	<p data-bbox="434 253 906 286">4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p data-bbox="434 309 1380 504">Data from RCTs for ranibizumab and dexamethasone IVT demonstrate that both new agents constitute significant improvements over the previously widely accepted standard of care (laser therapy) for the treatment of BRVO and CRVO. However, head-to-head studies are needed to assess the relative efficacies of licensed therapies for RVO.</p> <p data-bbox="434 560 826 593">5. Hinweise durch FB Med)</p> <p data-bbox="434 616 1407 770">Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Datenbasis zum Ziehen indirekter Vergleiche zu heterogen sei (unterschiedliche Patientenzahlen, Dauer der Nachbeobachtung, Verblilndung vs. keine Verblinderung). Ausmaß und Richtung potentieller Verzerrungen nicht vorhersehbar.</p>

## Leitlinien

<p><b>NICE, 2011 [10].</b></p> <p>Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion</p>	<p>Fragestellung: Dexamethasone intravitreal implant</p>
	<p>Methodik: s. unter  <a href="http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/how_we_work.jsp">http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/how_we_work.jsp</a></p>
	<p>Evidenz-Basis:</p> <p>Two identical randomised, sham-controlled, three-arm parallel-group [700-microgram dexamethasone intravitreal implant (n = 427), a 350-microgram dexamethasone implant (n = 414), or a sham implant (n = 426)] studies of dexamethasone intravitreal implant in people with macular oedema secondary to BRVO or CRVO. Both studies (GENEVA 008 and GENEVA 009) had an initial 6-month treatment period followed by a 6-month open-label extension in which all patients in both arms of the study who met the re-treatment criteria received a dexamethasone implant. The ERG considered the GENEVA trials to be of high quality.</p> <p>The results of the pooled analysis showed that for the total RVO population 21.3% of the 427 patients in the intention-to-treat population receiving dexamethasone had an improvement in BCVA from baseline of at least 15 letters at day 30 compared with 7.5% of 426 patients in the sham group. This rose to 29.3% at day 60 (compared with 11.3% in the sham group) but returned to 21.8% and 21.5% at day 90 and day 180 respectively (compared with 13.1% and 17.6% in the sham group). The differences were statistically significant at day 30 (p &lt; 0.001), 60 (p &lt; 0.001) and 90 (p = 0.008) but not at day 180 (p &gt; 0.05). The results for patients who were re-treated at day 180 were presented as academic-inconfidence information and are therefore not presented here.</p> <p>Empfehlungen:</p> <p>Dexamethasone intravitreal implant is recommended as an option for the treatment of macular oedema following <b>central retinal vein</b> occlusion.</p> <p>Dexamethasone intravitreal implant is recommended as an option for the treatment of macular oedema following <b>branch retinal vein</b> occlusion when:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– treatment with laser photocoagulation has not been beneficial, or</li> <li>– treatment with laser photocoagulation is not considered suitable because of the extent of macular haemorrhage.</li> </ul>
<p><b>NICE, 2013 [11].</b></p>	<p>Fragestellung: Ranibizumab by macular oedema secondary to</p>

Ranibizumab for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to retinal vein occlusion	retinal vein occlusion
	Methodik: s. unter <a href="http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/how_we_work.jsp">http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/how_we_work.jsp</a>
	<p>Evidenz-Basis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The main sources of evidence presented in the manufacturer's submission came from the BRAVO and CRUISE randomised controlled trials (RCTs).randomised, sham-controlled, three-arm parallel-group [700-microgram dexamethasone intravitreal implant.</li> <li>– The ERG considered that the concomitant use of grid laser photocoagulation from month 3 confounded the results of the BRAVO study and that definite conclusions could not be drawn about the effects of ranibizumab compared with sham injection or grid laser photocoagulation alone. The ERG noted that there was not enough evidence to conclude that grid laser photocoagulation had no effect in the ranibizumab group. It also noted that the treatment period of the BRAVO trial was not long enough to capture any benefits of grid laser photocoagulation on patient outcomes, which may last longer than 3 years.</li> <li>– The ERG noted that from month 6 onwards people were allowed to have ranibizumab as needed and therefore considered the data up to month 6 to be the most relevant data for determining the comparative effectiveness of ranibizumab in treating visual impairment caused by macular oedema secondary to RVO. However, the ERG noted that this period may not be long enough to determine the long-term effects of ranibizumab.</li> </ul>
	<p>Empfehlungen:</p> <p>Ranibizumab is recommended as an option for treating visual impairment caused by macular oedema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– following <b>central retinal vein</b> occlusion or</li> <li>– following <b>branch retinal vein</b> occlusion only if treatment with laser photocoagulation has not been beneficial, or when laser photocoagulation is not suitable because of the extent of macular haemorrhage.</li> </ul>
<i>Anm. FBMed:</i> s. Cochrane Reviews von Braithwaite et al und Mitry et al., in denen die beiden Studien bewertet wurden.	

<p><b>Berger AR et al., 2015 [1].</b></p> <p>Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus</p>	<p><b>Fragestellung/Ziel:</b></p> <p>To develop an expert consensus for the management of retinal vein occlusion (RVO) and associated complications in the context of recent clinical evidence.</p>									
	<p><b>Methodik</b></p> <p>Literaturrecherche: English-language literature published between Jan. 2008 and Jan. 2014 searching PubMed Library using term 'retinal vein occlusion'; manual search of references cited in selected papers; published in peer-reviewed journals; Meta-analyses, systematic reviews, and randomized clinical trials with at least 1 year of follow-up were selected as preferred sources.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• References identified by the literature searches were further reviewed by the expert panel members.</li> <li>• Each member was assigned a specific topic, which they presented to the entire group during a consensus meeting that took place on February 1, 2014, in Toronto.</li> <li>• During this meeting, the experts reviewed the evidence and formulated consensus recommendations with consideration of the health benefits, risks, and adverse effects of interventions.</li> </ul> <p><b>Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft</b></p> <p><b>LoE</b></p> <p><b>Table 1.</b> Categories used to rank the quality of evidence in support of each consensus statement</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Level of evidence</th> <th>Description</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Level I</td> <td>Evidence gathered from at least one properly designed randomized controlled trial</td> </tr> <tr> <td>Level IIa</td> <td>Evidence gathered from well-designed controlled trials without randomization</td> </tr> <tr> <td>Level IIb</td> <td>Evidence gathered from well-designed cohort or case-control analytic studies</td> </tr> <tr> <td>Level III</td> <td>Evidence based on opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>GoR:</b> nicht beschrieben/k.A.</p> <p><b>Sonstige methodische Hinweise</b></p> <p><i>Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt, Empfehlungsstärke nicht angegeben</i></p> <p><b>Empfehlung 1:</b> Intravitreal anti-VEGF therapy should be considered as first-line therapy for BRVO-associated macular edema (level I for ranibizumab [58, 60, 62] , level IIb for bevacizumab [56, 57] ).</p>	Level of evidence	Description	Level I	Evidence gathered from at least one properly designed randomized controlled trial	Level IIa	Evidence gathered from well-designed controlled trials without randomization	Level IIb	Evidence gathered from well-designed cohort or case-control analytic studies	Level III
Level of evidence	Description									
Level I	Evidence gathered from at least one properly designed randomized controlled trial									
Level IIa	Evidence gathered from well-designed controlled trials without randomization									
Level IIb	Evidence gathered from well-designed cohort or case-control analytic studies									
Level III	Evidence based on opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees									

**Empfehlung 2:** Due to better visual outcomes and tolerability profile, macular focal/grid laser is the preferred second-line option over intravitreal steroids for BRVO patients with suboptimal response to anti-VEGF (consensus/level III).

Macular grid laser can be considered in patients with suboptimal response (persistent edema and vision <20/40) after 3-4 monthly injections of anti-VEGF (level I [58, 60, 62] ). In this instance, FA should be performed to determine the degree and location of ischemia and to identify areas of leakage that might benefit from laser treatment (consensus/level III).

Evidenzbasis:

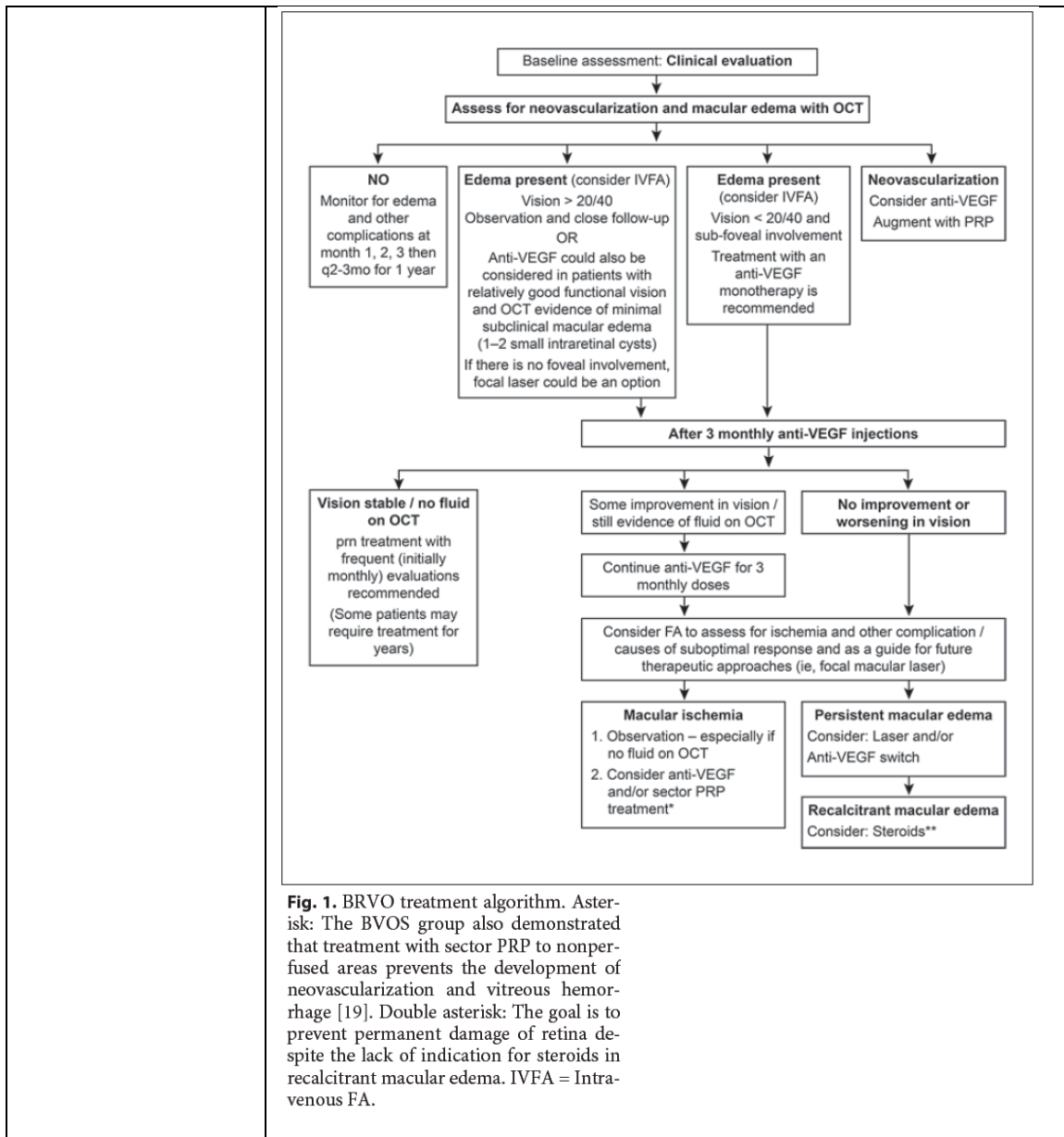
58 Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al; BRAVO Investigators: Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1102-1112.

60 Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al: Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118: 2041-2049. [CAVE! Hierbei handelt es sich um CRVO patients!!!]

62 Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al: Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusion: Long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012; 119: 802-809.

*Therapieschema für Makulaödem infolge  
Venenastverschlusses*





**Fig. 1.** BRVO treatment algorithm. Asterisk: The BVOS group also demonstrated that treatment with sector PRP to nonperfused areas prevents the development of neovascularization and vitreous hemorrhage [19]. Double asterisk: The goal is to prevent permanent damage of retina despite the lack of indication for steroids in recalcitrant macular edema. IVFA = Intravenous FA.

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, 2010 [2].</p>	<p>keine systematisch Evidenz-basierte Leitlinie, aufgrund des deutschen Versorgungskontextes als ergänzendes Dokument mit aufgenommen</p> <p><b>Therapie des Venenastverschlusses</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Unabhängig vom Verschlussalter besteht zurzeit die „First-line-Therapie“ des VAV mit Makulaödem in einer einmaligen intravitrealen Injektion mit den VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab. Auch beim VAV sollte bei monatlichen Kontrollen die Notwendigkeit weiterer Injektionen geprüft und weitere Injektionen in Anhängigkeit vom Befund indiziert werden. Auch beim VAV werden im Mittel ca. 5 Injektionen innerhalb des ersten Jahres erwartet.</li><li>– Beträgt die Verschlussdauer weniger als 6 Wochen, ist eine isovolämische Hämodilution ratsam, soweit keine Kontraindikationen bestehen. Bei einem rein makulären Venenastverschluss ist keine Hämodilution erforderlich. Bei einem älteren VAV mit Makulaödem, für den die Einschlusskriterien der BVO-Studie zutreffen (Verschlussalter zwischen 3 und 18 Monaten bis zu einer dezimalen Sehschärfe von maximal 0,5) ist der GRID-Laser zentral der temporalen Gefäßstraße empfehlenswert. Liegt der Visus <math>\leq 0,2</math> kann auch bei einem VAV <math>&lt; 3</math> Monaten eine GRID-Laserkoagulation erfolgen [106]. Der visussteigernde Effekt scheint zwar geringer als nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren, ein additiver bzw. stabilisierender Effekt der Lasertherapie ist aber wahrscheinlich. Die GRID-Lasertherapie beim rein makulären Venenastverschluss verbessert den abschließenden Visus nicht und ist deshalb nicht empfehlenswert.</li><li>– Die intravitreale Injektion von Triamcinolon beim Venenastverschluss ist im Gegensatz zum ZVV nach den Ergebnissen der SCORE Studie auch als „second-line-Therapie“ nicht empfehlenswert, auch wenn kleinere retrospektive Studien einen Effekt gefunden haben, der mit dem von Bevacizumab vergleichbar war. Die intravitreale Eingabe des Dexamethasonimplantats stellt eine Alternative zu den VEGF-Inhibitoren dar, besonders bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren oder bei chronisch-rezidivierendem Verlauf, da wahrscheinlich weniger Injektionen erforderlich sind.</li><li>– Falls ein VAV ausgedehnte Ischämien <math>&gt; 5</math> PD im Verschlussareal aufweist, sollte zusätzlich eine Laserflächenkoagulation im Verschlussareal zur Prophylaxe oder ggf. Therapie der Neovaskularisationen und Glaskörperblutung durchgeführt werden. Obwohl dieses Vorgehen über die Empfehlungen der BVOS hinaus geht, scheint es den Autoren gerechtfertigt, da die BVOS nicht</li></ul>
--	--

darauf.

### **Therapie: Zusammenfassung**

- Die Therapie des frischen RVV (ZVV, Hemi-ZVV und VAV) ist multimodal. Zu den Werkzeugen gehören vor allem die intravitrealen Injektionen, aber in ausgewählten Fällen auch die Lasertherapie und die Hämodilution. Mit Hilfe intravitrealer Injektionen von Bevacizumab, Ranibizumab, Dexamethason oder Triamcinolon kann die Visusprognose in relevantem Ausmaß verbessert werden. Für Bevacizumab existieren die meisten Daten aus Fallserien, ebenso zum Langzeitverlauf. Bezüglich der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen sind die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab den Kortisonpräparaten überlegen. Nach der derzeitigen Studienlage stellt die intravitreale Medikamenteneingabe der VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab zurzeit die Therapie der ersten Wahl zur Behandlung des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss dar. Bei noch fehlender Zulassung ist daher derzeit sowohl die Behandlung nur als off-label-Therapie und Klärung der Kostenübernahme mit Patient und Krankenkasse möglich.
- Der Einsatz des Dexamethason-Implantats ist besonders bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren oder bei chronisch-rezidivierendem Verlauf zu erwägen, da weniger Injektionen erforderlich sind. Wie häufig eine 22g-Injektion über die Pars plana ohne Probleme möglich ist, bleibt noch zu klären. Wegen der demnächst bestehenden Zulassung, ist es dann dem Triamcinolon vorzuziehen.

	<p style="text-align: center;"><b>Behandlungsempfehlungen Makulödem nach retinalem Venenverschluss</b></p> <pre> graph TD     A[ZVV und Hemi-ZVV] --&gt; B[Internistische Risikoabklärung (v.a. Blutdruck, Blutbild, EKG)]     C[VAV] --&gt; B     B --&gt; D[Ophthalmologische Risikoabklärung (v.a. Glaukom, OHT)]     D --&gt; E[evtl. IHD, wenn Verschlussdauer &lt; 6 Wochen und Hkt &gt; 37%]     E --&gt; F[FAG, wenn Netzhaut ausreichend einsehbar]     F --&gt; G{Makulaödem?}     G -- Ja --&gt; H[Ranibizumab 0,5 mg in 0,05 ml intravitreal oder Bevacizumab 1,25 mg in 0,05 ml intravitreal]     G -- Nein --&gt; I{Makulaödem?}     H --&gt; J(4-6 Wochen)     J --&gt; K[Kontrolle]     K --&gt; I     I -- Ja --&gt; L[ZVV Dexamethason 700µg intravitreal &gt;&gt; Triamcinolon 4mg (1-8mg) intravitreal in 0,1 ml "second line"]     I -- Nein --&gt; M[VAV - GRID Laser, wenn VAV 3-18 Monate und Visus ≤ 0,5 - Dexamethason 700µg intravitreal] </pre>
<p>Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands, 2012</p>	<p>keine systematisch Evidenz-basierte Leitlinie, aufgrund des deutschen Versorgungskontextes als ergänzendes Dokument mit aufgenommen</p> <p><b>GRID-Laserkoagulation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beim Venenastverschluss hat die Fachgesellschaft den Effekt der GRID Lasertherapie im Vergleich zur Behandlung mit VEGF-Inhibitoren bereits bei der letzten Stellungnahme als weniger effektiv eingestuft. Diese Einschätzung kann anhand von Studien zumindest für den Beobachtungszeitraum bis zu einem Jahr und die Verwen-</li> </ul>

<p>[3].</p> <p>Therapeutische Strategien</p>	<p>dung des traditionellen grünen Lasers unterstrichen werden. Das bedeutet nicht, dass der GRID-Laser beim VAV nicht mehr angewendet werden darf, aber bekräftigt die Einstufung als „second-line“ Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die GRID-Laserkoagulation beim Makulaödem nach Venenastverschluss hat innerhalb der ersten 12 Monate einen deutlich geringeren Effekt als die Therapie mit VEGF-Inhibitoren und führt auch als zusätzliche Therapie in diesem Zeitraum weder zu besseren Visusergebnissen, noch kann die Anzahl notwendiger Injektionen im Vergleich zu einer alleinigen Anti-VEGF-Therapie reduziert werden. Sie ist wegen eines Makulaödems zwar weiterhin möglich, allerdings nicht mehr zwingend anzuwenden.</li> </ul> <p><b>Intravitrealen Steroid Therapie (Dexamethason Implantat oder Triamcinolon)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Nachteile der intravitrealen Steroidtherapie</i> sind vor allem die Kataraktentwicklung und Augeninnendrucksteigerung. Der Einsatz von intravitrealen Steroiden sollte in folgenden Situationen zurückhaltend gestellt werden: junge Patienten, Aphakie, Pseudophakie mit Vorderkammerlinse, bekannte Steroidresponse, fortgeschrittenes Glaukom, klare Linse. Es gibt keine belastbaren Daten zum Mindestabstand zweier Implantationen/ Injektionen, die Indikation für eine erneute intravitreale Steroidtherapie innerhalb von 4 Monaten sollte aufgrund der möglichen Nebenwirkungen zurückhaltend gestellt werden.</li> </ul> <p>Zusätzlich zur Nachkontrolle ca. 2-5 Tage nach jeder Injektion (u.a. zum Endophthalmitisausschluss) sollte bei beiden Substanzen wegen des möglichen Steroidglaukoms eine weitere Kontrolle ca. 2 und ca. 6 Wochen später erfolgen.</p> <p><b>Behandlungsstrategie</b></p> <p>Weiterhin gilt die Therapie mit VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab als eine erfolgreiche Therapie mit guten Ergebnissen und relativ wenigen Nebenwirkungen. Im Gegensatz zur letzten Stellungnahme wird mittlerweile die initiale Behandlung mit einer Serie von drei Injektionen in jeweils monatlichen Abständen empfohlen. Ranibizumab ist für diese Therapie zugelassen. Danach ist für die Entscheidung zu einer erneuten Injektion die Sehschärfe alleine nicht ausreichend. Es muss zusätzlich sowohl eine Funduskopie in Mydriasis, als auch eine SD-OCT Untersuchung erfolgen. Der Behandlungserfolg wird bei der Kontrolle 4 Wochen nach Abschluss der initialen Injektionsserie beurteilt. Bei der Mehrzahl der Patienten muss die Therapie mit VEGF-Inhibitoren nach der initialen Dreierserie fortgesetzt oder nach einem inaktiven Intervall aufgrund eines Rezidivs des</p>
--	---

Makulaödems wieder aufgenommen werden. Beim Einsatz von VEGF-Inhibitoren waren in den Zulassungsstudien im ersten Jahr der Behandlung im Mittel zwischen 8-10 Injektionen erforderlich. Ein vergleichbarer Anteil der Patienten muss auch nach einer Implantation/ Injektion von Dexamethason/ Triamcinolon wiederbehandelt werden.

**Tab. 1** Therapieinduzierte okuläre Nebenwirkungen während der Studiendauer

Wirkstoff	Studie/n	Anzahl Injektionen	Katarakt	Erhöhter Augeninnendruck	Endophthalmitis
Triamcinolon 12 Monate, n= 682	SCORE [35, 56, 57, 62]	2-2,2	26-33% sehr häufig	35-41% sehr häufig	0,1% gelegentlich
Dexamethason 12 Monate, n= 1131	GENEVA [24, 25]	2	30% sehr häufig	33% sehr häufig	0%
Bevacizumab 6 Monate, n= 60	[21]	4 (6 Monate)	0%	0%	0%
Ranibizumab 12 Monaten, n= 705	CRUISE, BRAVO [5, 6, 9, 11]	8,4-9,1	4-7% häufig	2-4% häufig	0,2% gelegentlich
VEGF-Trap Eye, 6 Monate, n= 189	COPERNICUS [4]	6 (6 Monate)	0%	0%	0,9% gelegentlich

### Vergleichsstudien

– Bevacizumab versus GRID

In kleineren retrospektiven Analysen mit bis zu 44 Patienten wurde sowohl der Effekt einer kombinierten Therapie des klassischen GRID Lasers und Bevacizumab beim VAV getestet. Auch nach einem Jahr war der Effekt des GRID Lasers der Wirkung des Bevacizumab deutlich unterlegen.

– Bevacizumab versus Triamcinolon

Bei den bisher publizierten Vergleichsstudien zum therapeutischen Effekt von Bevacizumab oder Triamcinolon, wurden 366 VAV Patienten und 150 ZVV Patienten in retrospektiven als auch prospektiven Analysen verglichen. Obwohl Vergleichsstudien mit großen Fallzahlen zwischen Bevacizumab und Triamcinolon nicht verfügbar sind, kann alleine anhand des Nebenwirkungsspektrums der vorhandenen Literatur bei ähnlicher Wirkung eine klare First-line-Empfehlung von Bevacizumab gegenüber Triamcinolon ausgesprochen werden.

– Ergebnisse von Vergleichsstudien zwischen Bevacizumab und Dexamethason existieren bisher nicht.

	<ul style="list-style-type: none"><li>- 2011 wurden head-to-head-Studien initiiert, in denen die Effektivität und die Nebenwirkungen von Ranibizumab und Dexamethason direkt verglichen werden.  →Anmerkung FBMed Sept. 2014: Studienergebnisse wurden bereits auf <a href="https://clinicaltrials.gov">clinical trials.gov</a> veröffentlicht (<a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a> (NCT01396057 oder COMRADE B); eine Publikation steht noch aus.</li> <li>- Im September 2011 wurde eine Studie begonnen, die den Effekt von Bevacizumab und Ranibizumab vergleicht (<a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a>; NCT01428388), Ergebnisse werden 2014 erwartet.</li></ul>
--	--

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 05.08.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [retinal vein occlusion] explode all trees
2	retinal and (vein or venous) and (occlusion* or thrombos*):ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 from 2010 to 2015

#### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.08.2015

#	Suchfrage
1	retinal vein occlusion/TH
2	((retinal[Title/Abstract] AND (vein[Title/Abstract] OR Venous[Title/Abstract])) AND occlusion*[Title/Abstract]
3	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
8	#6 OR #7
9	(#8) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2015/08/03"[PDAT])
10	#9 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.08.2015

#	Suchfrage
1	retinal vein occlusion/TH
2	((retinal[Title/Abstract] AND (vein[Title/Abstract] OR Venous[Title/Abstract])) AND occlusion*[Title/Abstract]
3	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4



6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
7	(#6) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2015/08/03"[PDAT])

## Literatur:

1. **Berger AR, Cruess AF, Altomare F, Chaudhary V, Colleaux K, Greve M, Kherani A, Mandelcorn ED, Parsons H, Rheume MA, Tourville E.** Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde* 2015; 2015/06/20
2. **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.** Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010; 227 (7): 542-56.
3. **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.** Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien. *Ophthalmologie* 2012; 109 (8): 818-31.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) vom 20.03.2014. Berlin (GER): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1946/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Aflibercept-nAWG\\_2013-10-01-D-080\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1946/2014-03-20_AM-RL-XII_Aflibercept-nAWG_2013-10-01-D-080_BAnz.pdf), Zugriff am 05.08.2015.
5. **Glanville J, Patterson J, McCool R, Ferreira A, Gairy K, Pearce I.** Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC Ophthalmol* 2014; 14: 7.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Aflibercept (Eylea) Zulassungserweiterung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A13-36). Köln (GER): IQWiG 2014; [https://www.iqwig.de/download/A13-36\\_Aflibercept-Eylea\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-36_Aflibercept-Eylea_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 07.08.2015.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A15-11). Köln (GER): IQWiG 2015; IQWiG-Berichte - Nr. 308. [https://www.iqwig.de/download/A15-11\\_Aflibercept-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-11_Aflibercept-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 05.08.2015.
8. **Lam FC, Chia SN, Lee RM.** Macular grid laser photocoagulation for branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (5): CD008732.
9. **Mitry D, Bunce C, Charteris D.** Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (1): CD009510.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion (TA229). London (GBR): NICE 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta229/resources/guidance-dexamethasone-intravitreal->

[implant-for-the-treatment-of-macular-oedema-secondary-to-retinal-vein-occlusion-pdf](#),  
Zugriff am 07.08.2015.

11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Ranibizumab for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to retinal vein occlusion (TA283). London (GBR): NICE 2013;  
<http://www.nice.org.uk/guidance/ta283/resources/guidance-ranibizumab-for-treating-visual-impairment-caused-by-macular-oedema-secondary-to-retinal-vein-occlusion-pdf>,  
Zugriff am 07.08.2015.
12. **Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, Allen F**. Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 2015/06/07 e007527.