

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2012-12-15-D-052 Aflibercept

Stand: 19.01.2012

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

Aflibercept zur Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Pegaptanib, Verteporfin, Ranibizumab
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation, (Beschluss vom 16. Oktober 2000)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	„nicht angezeigt“
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	„nicht angezeigt“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aflibercept (Eylea®)	ist indiziert zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) bei Erwachsenen.
Pegaptanib Macugen® S01LA03	ist indiziert zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) bei Erwachsenen.
Verteporfin Visudyne® S01LA01	ist anzuwenden für die Behandlung von Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration (AMD) mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen (CNV)
Ranibizumab Lucentis® S01LA04	ist bei Erwachsenen indiziert zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Datum: 19.01.2012

Indikation für die Recherche: neovaskuläre (exsudative, „feuchte“) altersbedingte Makuladegeneration

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: Pegaptanib, Ranibizumab, photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin, Laser-Photokoagulation.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration“ durchgeführt (Recherche am 09.01.2012 abgeschlossen). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), Medline (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP.

Die Recherche ergab 154 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurden 16 Quellen in die synoptische Evidenz-Übersicht eingeschlossen. Durch eine ergänzende Handsuche wurde ein Dokument des NICE mit Hinweisen auf potentielle Komparatoren von Aflibercept identifiziert und eingeschlossen (NICE 2011. Health Technology Appraisal. Aflibercept solution for injection for the treatment of wet age-related macular degeneration. Draft scope (Pre-referral)).

Cochrane Reviews	
<p>Vedula Antiangiogenic therapy with <u>anti-vascular endothelial growth factor</u> modalities for neovascular age-related macular degeneration.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005139</p>	<p>Systematischer Review mit 5 eingeschlossenen RCTs (2 zu Pegaptanib vs. Sham (EOP1003 und EOP 1004), 1 zu Ranibizumab vs. Sham (MARINA), 1 zu Ranibizumab/Verteporfin PDT Sham vs. Verteporfin PDT/Ranibizumab Sham (ANCHOR), 1 zu Ranibizumab plus Verteporfin PDT vs. Verteporfin PDT (FOCUS)).</p> <p><u>Pegaptanib</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Statistisch sign. Vorteil für Pegaptanib vs. Sham beim Verlust von mehr als 15 Buchstaben nach 1 Jahr mit (gepoolt) RR 0,71 (KI 95%: 0,61-0,84).• Nur sehr wenige Fälle bei Pegaptanib vs. Sham mit Visusverbesserung um mehr als 15 Buchstaben (keine aussagefähige Auswertung möglich).• Statistisch sign. Vorteil für Pegaptanib vs. Sham beim Risiko der Erblindung nach 1 Jahr mit (gepoolt) RR 0,69 (KI 95%: 0,59-0,82) <p><u>Ranibizumab</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Statistisch sign. Vorteil für Ranibizumab vs. Sham beim Verlust von mehr als 15 Buchstaben nach 1 Jahr mit RR 0,14 (KI 95%: 0,10-0,22)• Statistisch sign. Vorteil für Ranibizumab vs. Verteporfin PDT beim Verlust von mehr als 15 Buchstaben nach 1 Jahr mit RR 0,13 (KI 95%: 0,07-0,23)• Statistisch sign. Vorteil für Ranibizumab+Verteporfin PDT vs. Verteporfin PDT beim Verlust von mehr als 15 Buchstaben nach 1 Jahr mit RR 0,30 (KI 95%: 0,15-0,60)• Statistisch sign. Vorteil für Ranibizumab vs. Sham bei der Visusverbesserung von mehr als 15 Buchstaben nach 1 Jahr mit (gepoolt) RR 5,81 (KI 95%: 3,29-10,26) bzw. RR 6,79 (KI 95% 3,41-13,54) für Ranibizumab

	<p>vs. Verteporfin PDT, sowie RR 4,44 (KI 95%: 1,40-14,08) für Ranibizumab+Verteporfin PDT vs. Verteporfin PDT.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistisch sign. Vorteil für Ranibizumab vs. Sham beim Risiko der Erblindung nach 1 Jahr mit RR 0,28 (KI 95%: 0,21-0,37) bzw. RR 0,32 (KI 95%: 0,24-0,42) für Ranibizumab vs. Verteporfin PDT sowie RR 0,64 (KI 95%: 0,42-0,96) für Ranibizumab+Verteporfin PDT vs. Verteporfin PDT. • Schlussfolgerung der Autoren: Pegaptanib und Ranibizumab verringern das Risiko des Visusverlusts bei Patienten mit einer neovaskulären AMD. Ranibizumab bewirkt in vielen Fällen eine Zunahme des Visusverlusts. Lebensqualität und Kosten sind wichtig hinsichtlich der Therapieentscheidung.
<p>Wormald <u>Photodynamic therapy</u> for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD002030</p>	<p>Systematischer Review mit 4 eingeschlossenen RCTs zu Verteporfin PDT vs. PDT mit 5% Dextroselösung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistisch sign. Vorteil für Verum-Arm beim Verlust von mehr als 3 Visus-Zeilen nach 24 Monaten mit RR 0,80 (KI 95%: 0,73-0,88) bzw. beim Verlust von mehr als 6 Visus-Zeilen nach 24 Monaten mit RR 0,66 (KI 95%: 0,56-0,83). • Schlussfolgerung der Autoren: Photodynamische Therapie ist effektiv bei Menschen mit choroidaler Neovaskularisation zur Prävention des klinisch signifikanten Visusverlusts. Es besteht keine Evidenz bzgl. der Lebensqualität.
<p>Virgili <u>Laser photocoagulation</u> for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD004763</p>	<p>Systematischer Review mit 15 eingeschlossenen RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlussfolgerung der Autoren: In der mittel- bis langfristigen Betrachtung verlangsamt die Laser-Photokoagulation die Progression des Visusverlusts. Die Laser-Photokoagulation ist jedoch mit einer Risikozunahme für Visusverlust unmittelbar nach der Behandlung. Diese Periode kann für Patienten mit subfovealer AMD länger sein. Durch die Vorteile moderner pharmakologischer Therapien, ist die Laser-Photokoagulation der subfovealen choroidalen Neovaskularisation nicht empfehlenswert.
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
<p>Arnold Age related macular degeneration. Clin Evid (Online) 2007</p>	<p>Systematischer Review zur Behandlung der AMD. (Anmerkung FBMed: Recherchezeitraum bis März 2006). Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Photodynamische Therapie mit Verteporfin reduziert das Risiko eines moderaten bis schweren Visusverlusts und der Erblindung bei Patienten mit einem initialen Visus von über 20/100 oder 20/200 im Vergleich zum Placebo. Die PDT mit Verteporfin scheint weniger wirksam zu sein im Vergleich zur Behandlung mit Ranibizumab. PDT ist assoziiert mit einem anfänglichen Visusverlust und photosensitiven Reaktionen bei einem kleinen Populationsanteil. (niedrige Evidenzqualität) • Die thermale Laser-Photokoagulation kann schweren Visusverlust bei Patienten mit exsudativer AMD nach 2-5 Jahren im Vergleich zu keiner Behandlung reduzieren (hohe Evidenzqualität). Die Therapie ist häufig assoziiert mit einer sofortigen und permanenten Reduktion des Visus, wenn die Läsionen die zentrale Stelle

	<p>der Makula betreffen, dennoch bleibt sie eine erprobte wirksame Behandlung der extrafovealen CNV. Etwa die Hälfte der Menschen rezidiert innerhalb von 3 Jahren nach Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist unklar, ob die Laser-Behandlung der Drusen eine Progression der Erkrankung verhindert. Die Behandlung könnte auch einen Anstieg der kurzfristigen Raten der CNV bewirken. (niedrige Evidenzqualität) • Antiangiogenese-bezogene Behandlung mit VEGF-Inhibitoren: <ul style="list-style-type: none"> - Pegaptanib könnte das Risiko eines moderaten Visusverlusts im Vergleich zur Sham-Behandlung nach 54 Wochen bei Patienten mit einer subfovealen CNV und AMD reduzieren (niedrige Evidenzqualität) - Ranibizumab reduziert das Risiko eines moderaten Visusverlusts im Vergleich zur Sham-Behandlung mit einer subfovealen klassischen oder okkulten CNV und AMD. - Ranibizumab reduziert das Risiko eines moderaten Visusverlusts im Vergleich zur PDT mit Verteporfin. (moderate Evidenzqualität) - Ranibizumab verbessert den Visus im Vergleich zur Sham-Behandlung nach 12-24 Monaten. - Ranibizumab verbessert den Visus im Vergleich zur PDT mit Verteporfin nach 12 Monaten. (moderate Evidenzqualität)
<p>Brown Management of neovascular age-related macular degeneration: systematic drug class review and economic evaluation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2008; -63.</p>	<p>HTA-Bericht zum Management der neovaskulären AMD. Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ranibizumab zeigt statistisch signifikante Verbesserungen des Visus (Verlust von mind. 15 Buchstaben oder Verbesserung um mind. 15 Buchstaben) im Vergleich zur PDT mit Verteporfin. • Ranibizumab zeigt statistisch signifikante durchschnittliche Verbesserungen des Visus (etwa 4,9 bis 11,3 Buchstaben) im Vergleich zur PDT mit Verteporfin (Verlust von etwa 8,2 bis 9,5 Buchstaben) nach 12 Monaten. Andere Visus-bezogenen Zielgrößen favorisieren ebenso Ranibizumab vs. PDT. <p>Aus der Zusammenfassung: Zwischen PDT mit Verteporfin, Pegaptanib und Ranibizumab, zeigt nur Ranibizumab einen Umkehr des degenerativen Prozesses der CNV.</p>
<p>Colquitt <u>Ranibizumab</u> and <u>pegaptanib</u> for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation Health Technology Assessment 2008; Vol. 12: No. 16</p>	<p>HTA-Bericht zu Ranibizumab und Pegaptanib (Anmerkung FBMed: Recherchezeitraum bis September 2006). Zu Pegaptanib berücksichtigt: VISION-Studie. Zu Ranibizumab berücksichtigt: MARINA, ANCHOR, FOCUS und PIER. Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pegaptanib und Ranibizumab zeigen jeweils stat. sign. Vorteil vs. Sham bei Risiko eines Verlusts von mehr als 15 Buchstaben nach 12 Monaten. Ranibizumab zeigt zudem einen stat. sign. Vorteil vs. PDT mit Verteporfin. • Der Anteil an Patienten mit einer Visusverbesserung war stat. sign. höher bei Pegaptanib (0,3 mg, 1 mg jedoch nicht 3 mg) vs. Sham sowie bei allen Ranibizumab-Gruppen vs. Sham oder PDT mit Verteporfin. Eine stat. sign. Vorteil bzgl. Der Wahrscheinlichkeit für eine Visusverbesserung wurde auch für Ranibizumab+PDT vs. PDT festgestellt.
<p>Cruess <u>Photodynamic therapy</u> with verteporfin in age-related</p>	<p>Systematischer Review ohne Meta-Analyse zur PDT mit Verteporfin.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pivotal RCTs unterstützen den Einsatz von PDT in der AMD-Behandlung bei Läsionen, die angiographisch

<p>macular degeneration: a systematic review of efficacy, safety, treatment modifications and pharmacoeconomic properties. Acta Ophthalmol 2009; 87 (2): 118-32.</p>	<p>gut definiert werden können (was eine klassische Komponente voraussetzt).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die VIO-Studie legt nahe, dass okkulte Läsionen ohne klassische Komponente eher unwahrscheinlich von der PDT profitieren. • Die Relevanz der PDT für die minimal klassischen Patienten bleibt bestehen.
<p>Escassi Efficacy and safety of new therapies for age-related macular degeneration. Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA) 2007; -52.</p>	<p>Systematischer Review mit 4 eingeschlossenen RCTs (je 2 zu Ranibizumab und Pegaptanib).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlussfolgerung der Autoren: Die Behandlung mit Ranibizumab zeigte die besten Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit basierend auf der Evidenz mittlerer Qualität. Die Evidenz zu Bevacizumab ist limitiert (keine publizierten Studien, vergleichbare Ergebnisse aus Beobachtungsstudien, (...). Die Behandlung mit Pegaptanib zeigte bessere Ergebnisse als Placebo. Hinsichtlich des schweren Visusverlusts war die Wirksamkeit weniger ausgeprägt im Vergleich zu Ranibizumab (indirekter Vergleich).
<p>Fadda Treatments for macular degeneration: summarising evidence using network meta-analysis. Br J Ophthalmol 2011; 95 (10): 1476-7.</p>	<p>Netzwerk-Meta-Analyse zum indirekten Vergleich zwischen Pegaptanib, Ranibizumab, Bevacizumab, Verteporfin und Placebo (methodische Beschreibung ist unzureichend) zu dem gemeinsamen Endpunkt „Verlust von mehr als 15 Buchstaben nach 1 Jahr“.</p> <p>Wesentliche Vergleiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorteil für Ranibizumab vs. Pegaptanib (RR 0,83, KI 95%: 0,70-0,98) • Vorteil für Ranibizumab vs. Verteporfin (RR 0,70, KI 95%: 0,62-0,77)
<p>Ip <u>Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy</u> for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2008; 115 (10): 1837-46.</p>	<p>Systematischer Review zur Anti-VEGF-Behandlung der AMD. Folgende pivotale Studien berücksichtigt: MARINA, ANCHOR, PIER, VISION. Schlussfolgerung der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Review der verfügbaren Daten zeigt, dass eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie eine sichere und wirksame Behandlung für bis zu 2 Jahren darstellt. Die Level I Evidenz unterstützt diese Schlussfolgerung für Pegaptanib und Ranibizumab. • Die Daten deuten darauf hin, dass die Visus-bezogene Wirksamkeit bei Ranibizumab höher als bei Pegaptanib ist. Zu den Unterschieden in der Sicherheit liegt keine ausreichende Evidenz vor. Im Ergebnis stellt Pegaptanib keine breit verbreitete Therapie der AMD dar. • Es liegt keine Level I Evidenz für Bevacizumab vor.
<p>Mitchell A systematic review of the efficacy and safety outcomes of <u>anti-VEGF agents</u> used for treating neovascular age-related macular degeneration:</p>	<p>Systematischer Review zur Behandlung der AMD mit Ranibizumab und Bevacizumab. 8 Studien der Evidenzklasse I zu Ranibizumab und 1 Studie der Evidenzklasse I zu Bevacizumab eingeschlossen. Level II Evidenz Studien: 5 zu Ranibizumab und 6 zu Bevacizumab).</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umfangreiche Level I und II Evidenz zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab und unterstützt die Therapie als den aktuellen Goldstand in der Behandlung der feuchten AMD.

<p>comparison of <u>ranibizumab</u> and <u>bevacizumab</u>. Curr Med Res Opin 2011; 27 (7): 1465-75.</p>	<p>Die Daten deuten auch auf die Wirksamkeit von Bevacizumab hin. Im Vergleich zu Ranibizumab sind die sicherheitsbezogenen Daten zu Bevacizumab unvollständig und nicht robust.</p>
<p>NICE <u>Ranibizumab</u> and <u>pegaptanib</u> for the treatment of age-related macular degeneration. NICE technology appraisal guidance 155 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ranibizumab wird zur Anwendung empfohlen (Beschreibung der Voraussetzungen + Kostenübernahme des Herstellers nach der 14 Injektion). • Pegaptanib wird nicht zur Anwendung empfohlen. • Das Committee schlussfolgert auf Basis der verfügbaren RCT-Evidenz, ranibizumab is more clinically effective than pegaptanib in improving visual acuity.
<p>Takeda <u>Pegaptanib</u> and <u>ranibizumab</u> for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. Br J Ophthalmol 2007; 91 (9): 1177-82.</p>	<p>Systematischer Review zu Ranibizumab und Pegaptanib mit pivotalen Studien: MARINA, ANCHOR, FOCUS und VISION. (Anmerkung FBMed: Recherchezeitraum bis September 2006).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ranibizumab und Pegaptanib können die Progression der AMD verlangsamen oder aufhalten. • Die Ergebnisse der RCTs zu Ranibizumab zeigen tendenziell einen größeren Effekt beim Visus als die Studie zu Pegaptanib.
<p>van der Reis A systematic review of the <u>adverse events</u> of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. Retina 2011; 31 (8): 1449-69.</p>	<p>Systematischer Review zu unerwünschten Ereignissen der Anti-VEGF Therapien der AMD.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Inzidenz von schwerwiegenden okulären und nicht-okulären unerwünschten Ereignissen lag bei etwa 1 pro 100 Injektionen für Bevacizumab, Ranibizumab und Pegaptanib. Die meisten milden unerwünschten Ereignisse lagen unter 5 pro 100 Injektionen. • Schlussfolgerung der Autoren: Die berichteten Raten zu schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen waren niedrig. Die Evidenz ist nicht ausreichend, um Differenzen zwischen den jeweiligen Therapien festzustellen.

RCTs	
	keine eingeschlossen

Leitlinien	
<p>American Academy of Ophthalmology (AAO). Age-related macular degeneration. San Francisco</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Unter den aufgelisteten Therapieoptionen sind: <ul style="list-style-type: none"> - Ranibizumab (GoR A, LoE I) bei subfovealer CNV - Bavacizumab (GoR A, LoE I) bei subfovealer CNV - Pegaptanib (GoR A, LoE I) bei subfovealer CNV (neu oder Rezidiv, bei vorwiegend klassischen

<p>(CA): AAO, 2008</p>	<p>Läsionen; minimal klassisch oder okkult ohne klassische Läsionen (...) beim Verlust von 15 Buchstaben in den letzten 12 Monaten)</p> <ul style="list-style-type: none"> - PDT mit Verteprofin (GoR A, LoE I) bei subfovealer CNV mit klassischer Komponente von über 50% (...) - Laser-Photokoagulation (GoR A, LoE I) bei extrafovealer klassischer CNV
<p>Oliva / Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) Degeneración macular asociada a la edad: estrategias actuales en el tratamiento. 2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ranibizumab ist wirksam und sicher im Vergleich zum Placebo zur Prävention des Visusverlusts bei einer Behandlung von bis zu 2 Jahren (GoR A) und im Vergleich zur photodynamischen Therapie bei einer Behandlung bis zu einem Jahr (GoR B). • Auch Pegaptanib könnte im Vergleich zu Placebo wirksam und sicher bei einer Behandlung bis zu einem Jahr sein (GoR B). • Photodynamische Therapie ist wirksam und sicher im Vergleich zum Placebo bei Patienten mit einer vorwiegend klassischen neovaskulären AMD bei einer Behandlung von bis zu 2 Jahren.

CNV: choroidale Neovaskularisation

Institutionelle Hinweise zu Komparatoren von Aflibercept	
<p>NICE Health Technology Appraisal Aflibercept solution for injection for the treatment of wet age-related macular degeneration, Draft scope (Pre-referral) 2011</p>	<p>Genannte Komparatoren von Aflibercept:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ranibizumab • Bevacizumab • Best supportive care