



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei

- chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund hoher Myopie
- rein okkulten subfoveolären CNV bei altersabhängiger Makulopathie
- juxtafoveolärer CNV
- sekundärer CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese

Zusammenfassender Bericht
des Unterausschusses
"Ärztliche Behandlung" des
Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Bewertung gemäß § 135
Abs. 1 SGB V

22.02.2007

© Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung 1

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Tel.: 02241 9388-24

Inhaltsverzeichnis

1	Kurzzusammenfassung	1
2	Abkürzungen	7
3	Aufgabenstellung	9
4	Formaler Ablauf der Beratungen	10
4.1	Antragsstellung	10
4.2	Antragsbegründung	10
4.3	Prioritätenfestlegung durch den Unterausschuss	10
4.4	Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen	11
4.5	Fragenkatalog	11
4.6	Eingegangene Stellungnahmen	12
4.7	Beratung im Unterausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur	12
4.8	Zeitlicher Beratungsverlauf	13
4.9	Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung	15
5	Methodik der Verfahrensbewertung	16
5.1	Informationsgewinnung	16
5.1.1	Informationsgewinnung und -auswahl	16
5.1.2	Zielparameter	16
5.1.3	Stellungnahmen	18
5.1.4	Datenbanken	18
5.1.5	Fachgesellschaften	19
5.1.6	Referenzlisten und ‚Handsuche‘	19
5.2	Informationsbewertung	19
5.2.1	Primärstudien	20
5.2.2	Sekundärliteratur	20
5.2.3	Stellungnahmen	21
6	Allgemeiner Hintergrund	22
6.1	Photodynamische Therapie (PDT) unter Verwendung von Verteporfin	22
6.1.1	Zulassungsstatus des Photosensibilisators Verteporfin und Abgrenzung der beratungsrelevanten Indikationen	23
6.2	Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und hohe Myopie	24
6.3	Zusammenfassung	30
6.4	Literaturverzeichnis	30
7	Ergebnisse und Auswertung der Literaturrecherche	31
7.1	Darstellung der Literaturrecherche	31

7.2	Gesamtübersicht der ausgewerteten Literatur	31
7.3	HTA-Berichte, system. Reviews	32
7.4	Leitlinien	32
7.5	Auswertung der Primärliteratur	32
7.5.1	Sachstand zu den TAP-1- u. TAP-2-Studien	33
7.5.2	Auswertung der VIP-1-, VIP-3- und VIP-2-Studien	35
7.5.3	Bewertung der 3-Jahres-Ergebnisse von VIP für die Indikation „hohe Myopie“	47
7.5.4	Kurzauswertungen	48
8	Zusammenfassung	55
8.1	Hintergrund	55
8.2	Behandlungsmethode	56
8.3	Ergebnis der Überprüfung zum therapeutischen Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit	56
8.3.1	PDT bei subfovealer CNV infolge pathologischer Myopie	56
8.3.2	Subfoveale okkulte CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD)	57
8.4	Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses	58
9	Anhang	59
9.1	Literaturrecherche	59
9.2	Kommentierte Literaturliste	63
9.3	Ergebnis der Auswertung der HTAs zur Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen	79
9.4	Ergebnis der Auswertung der Leitlinien zur Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen	81
9.5	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas „Photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie“ im Bundesanzeiger	85
9.6	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas „Photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie“ im Deutschen Ärzteblatt	86
9.7	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas „Photodynamische Therapie bei den Indikationen ‚rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makulopathie‘, ‚juxtafoveoläre CNV‘, ‚sekundäre CNV nach Chorioretinitis larer Genese‘ im Bundesanzeiger	87
9.8	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas „Photodynamische Therapie bei den Indikationen ‚rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makulopathie‘, ‚juxtafoveoläre CNV‘, ‚sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese‘ im Deutschen Ärzteblatt	88
9.9	Fragenkatalog	89
9.10	Fragenkatalog zum Ergänzungsantrag	92
9.11	Synopse der Stellungnahmen	95

9.12	Standardisierte Auswertungsbögen	105
9.13	Datenextraktionsbogen TAP-1 und TAP-2	110
9.14	Datenextraktionsbogen VIP-1-, VIP-3- und VIP-2-Studie	125
9.15	Tabellarische Übersicht der Kurzauswertungen – Wirksamkeit und Nebenwirkungen	146
9.16	Bewertungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (BUB-Richtlinien)	155
9.17	Beratungsantrag und Begründung zur Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie (ohne Anlagen)	159
9.18	Beratungsantrag und Begründung zur Photodynamischen Therapie bei verschiedenen Indikationen (ohne Anlagen)	161
9.19	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses	164
9.20	Tragende Gründe zum Beschluss	166
9.21	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	170
9.22	Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt	171

1 Kurzzusammenfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland. Er bestimmt in Form von Richtlinien den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für etwa 70 Millionen Versicherte. Der G-BA legt fest, welche Leistungen der medizinischen Versorgung von der GKV erstattet werden. Rechtsgrundlage für die Arbeit des G-BA ist das fünfte Buch des Sozialgesetzbuches (SGB V). Die Überprüfung von Methoden hinsichtlich ihrer Aufnahme in die vertragsärztliche Versorgung erfolgt nach den Kriterien Nutzen, medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit gemäß § 135 Abs. 1 SGB V.

Im Jahr 2000 wurde die Photodynamische Therapie (PDT) mit dem Medikament Verteporfin zur Behandlung der subfovealen, überwiegend klassischen chorioidealen Neovaskularisation (CNV) aufgrund von altersbedingter Makuladegeneration (AMD) durch den Bundesausschuss zugelassen.

Zwischenzeitlich wurde die arzneimittelrechtliche Zulassung durch die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde (EMA) um die folgenden Indikationen erweitert:

- subfoveale CNV infolge pathologischer Myopie
- subfoveale okkulte CNV infolge AMD mit Beleg eines neu aufgetretenen oder fortschreitenden Krankheitsverlaufes

In der Folge wurden Beratungsanträge gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zu den folgenden Indikationen gestellt:

- subfoveale CNV infolge pathologischer Myopie
- rein okkulte subfoveale CNV infolge AMD
- juxtafoveoläre CNV
- sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese

Hiervon wurden die zwei letztgenannten Indikationen aufgrund fehlender arzneimittelrechtlicher Zulassung nicht durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beraten.

Methode

Die PDT ist eine kombinierte Behandlungsmethode bestehend aus der intravenösen Gabe eines Photosensibilisators (in der Augenheilkunde derzeit nur Verteporfin) und dessen lokaler Aktivierung mit nicht-thermischem Laserlicht einer spezifischen Wellenlänge. Hierbei handelt es sich um eine symptomatische und nicht um eine ursächliche Behandlung der der CNV zugrunde liegenden Er-

krankung. Mittels der PDT wird eine Thrombosierung der krankhaft neu gebildeten Gefäße (CNV) angestrebt, um eine weitere Verschlechterung der Sehschärfe zu verlangsamen. Bei entsprechender Symptomatik ist eine Wiederholung dieser Therapie möglich. Die Therapieform wird allein oder in Kombination mit weiteren Verfahren bei verschiedenen neovaskulären Augenerkrankungen erprobt.

Therapiealternativen zur PDT (chirurgische Maßnahmen, medikamentöse Therapien, etc.) sind für die oben genannten Indikationen bislang nicht durch ausreichend aussagekräftige Studien belegt.

Ergebnisse der Beratungen

Für die **subfoveale CNV infolge pathologischer Myopie** konnte in der ausgewerteten VIP1-Studie nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil für die PDT mit Verteporfin gegenüber der Kontrollgruppe (Placebo) nachgewiesen werden. Nach weiteren 12 Monaten (VIP3-Studie) konnte dagegen kein statistisch signifikanter Vorteil mehr gezeigt werden. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erfolgte seitens der EMEA in Kenntnis beider Studien ohne zeitliche Einschränkung der Behandlungsdauer. Trotz eines beschriebenen Nutzens der Therapie innerhalb der ersten 12 Monate fehlen weiterhin Belege für eine Langzeitwirkung. Gleichzeitig fehlen aber Therapiealternativen zur PDT mit Verteporfin bei subfovealer CNV infolge pathologischer Myopie.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hält den beschriebenen Nutzen sowie die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit der Therapie innerhalb der ersten 12 Monate für gegeben. Bei weiterhin fehlendem Beleg für eine Langzeitwirkung und gleichzeitig fehlender Therapiealternative sollte die PDT mit Verteporfin bei subfovealer CNV infolge pathologischer Myopie zugelassen und in spätestens drei Jahren erneut überprüft werden.

Für die **subfoveale okkulte CNV ohne klassischen Anteil infolge AMD** konnte in der ausgewerteten VIP2-Studie nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Vorteil, nach 24 Monaten jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil für die PDT mit Verteporfin gegenüber der Kontrollgruppe (Placebo) nachgewiesen werden. Der in der Studie geforderte klinische Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe konnte weder nach 12 noch nach 24 Monaten für das relevante Kollektiv (Patienten mit subfovealer okkulten CNV ohne klassischen Anteil) nachgewiesen werden. Die Patienten mit Läsionsgrößen kleiner oder gleich vier Papillenflächen oder Visus kleiner oder gleich 0,4p hatten den geforderten klinisch relevanten Vorteil nach 24 Monaten.

Bei Patienten des oben genannten Kollektivs mit Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und Visus größer oder gleich 0,4 zeigten sich für die PDT mit Verteporfin dagegen deutlich schlechtere Ergebnisse als mit Placebo nach 24 Monaten.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung erfolgte seitens der EMEA in Kenntnis dieser Studie ohne Einschränkung für das Kollektiv der Patienten mit okkulten CNV infolge AMD.

Ebenso wie für die Indikation der hohen Myopie, fehlen auch für die Behandlung der CNV durch okkulte AMD Therapiealternativen zur PDT mit Verteporfin.

Im Ergebnis hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Beratungen die in den Studien erzielten Verbesserungen nachvollziehen können. Er sieht den Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit - auch unter Berücksichtigung der fehlenden Therapiealternativen - als gegeben an und empfiehlt grundsätzlich die Aufnahme dieser Indikationen.

Trotz der oben beschriebenen arzneimittelrechtlichen Zulassung ohne Einschränkung hat der Ausschuss in einem umfassenden Abwägungsprozess entschieden, diejenigen Patienten von der Anwendung der PDT auszunehmen, für die in der Studie unter Anwendung der PDT mit Verteporfin eine zusätzliche Verschlechterung gegenüber dem Auslassen der PDT mit Verteporfin festgestellt wurde.

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zur Photodynamischen Therapie fanden am 21. Februar 2006 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss nimmt die Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin auch bei den geprüften zusätzlichen Indikationen in die vertragsärztliche Versorgung in die Anlage A (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der BUB-Richtlinien unter der Nr. 11 auf.

Die Anerkennung erfolgt auf Grundlage von Studienergebnissen der Evidenzklasse Ib gemäß BUB-Richtlinie.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hält es für erforderlich, die PDT bei diesen Indikationen in spätestens drei Jahren erneut gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zu überprüfen.

Der vom Bundesministerium für Gesundheit mit Schreiben vom 10.04.2006 nicht beanstandete Beschluss wurde am 24.05.2006 im Bundesanzeiger (BAnz. Nr. 98 (S. 3866) siehe Anhang 9.21) und am 23.06.2006 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht.

Der Beschluss ist seit dem 25.05.2006 in Kraft.

Abstract

The paramount decision-making body of the joint self-governing body is the Federal Joint Committee (G-BA). The G-BA has been institutionalised by the legislature as a legal entity under public law. It has wide-ranging regulatory powers. The various duties and wide-ranging powers of this committee are laid down in Volume Five of the Social Legislation Code (SGB V), which governs statutory health insurance.

The G-BA according to its legal mandate has to decide on the effectiveness, medical necessity and favourable costoutcome-relationship of medical benefits as prerequisite for reimbursement within the statutory health insurance system. The result of each review process is published as a Health Technology Assessment like the following report.

In the year 2000 Photodynamic Therapy (PDT) with Verteporfin was accepted by the G-BA for the therapy of subfoveal predominantly classical choroidal neovascularisation (CNV) due to age related degeneration of the macula (AMD).

On request of one federal association of health insurance funds (VdAK – Verband der Angestellten Krankenkassen, an association of major health insurance funds) from 06.05.2002 and 18.09.2003, the effectiveness, medical necessity and costoutcome-relationship of “Photodynamic Therapy with Verteporfin for further indications” was reviewed according to federal law (SGB V, § 135 [1]). In October 2002 and June 2004, the topic of the review was published by the “Federal Standing Committee of Physicians and Sickness Funds”. From August 2004 to December 2005, the detailed review process took place in the new build “Federal Joint Committee” Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).

The following indications were subject to consultations:

- subfoveal CNV caused by pathological myopia
- isolated occult subfoveal CNV caused by AMD
- juxtafoveal CNV
- secondary CNV after chorioretinitis of unknown origin

The two latter indications could not be considered in the process of assessment by the G-BA because for them Verteporfin had no certificate of authorisation for the german market.

Method

Photodynamic Therapy is a therapeutic procedure used to treat the age related degeneration of the macula (AMD). It is a combined method consisting of the use of the photosensitizing drug verteporfin followed by activation of the drug with a non-thermic laser of a specific wave-length. It is a symptomatic but not a causal therapy of the lesions which are responsible for the illness. The therapeutic principle is the thrombembolization of the choroidal neovascularisation

(CNV) which can slow down the amaurotic process. Therapeutic alternatives (i.e. surgical or other medicamentous approaches) of this method are not evaluated in valid studies yet.

Review Process of the G-BA

The “Photodynamic Therapy with Verteporfin” was subject to consultation and comprehensive review, based on an extensive search of the scientific literature where all available publications on clinical evaluation studies were selected and appraised. Moreover, written statements to the G-BA on “Photodynamic Therapy (PDT) with verteporfin for further indications” received e.g. from scientific, patients’ and other associations were integrated into the review process.

Result of the Review according to SGB V § 135 [1]

In case of the indication **subfoveal CNV caused by pathological myopia** a significant benefit could be demonstrated in the assessed VIP1-study after 12 month for the group treated with Verteporfin compared to the control group (pacebo). For the next 12 month (VIP3-study) a significant benefit could not be demonstrated.

In regard to these findings the G-BA considered the effectiveness, medical necessity and costoutcome-relationship to be given within the first 12 month of therapy. As a longterm benefit is not demonstrated by the mentioned studies but a therapeutic alternative is still missing this decision should be verified after three years.

In case of the indication **isolated occult subfoveal CNV caused by AMD** the assessed VIP2-studie could not demonstrate a significant benefit within the first 12 month but showed a significant advantage for the PDT-group in the 24 month follow-up compared to the control-group. The defined clinical difference between verum- and control-group as written in the study-design could neither be demonstrated for 12 nor for 24 month of observation. In patients with size of lesion less or equal to four disc area or with a visus less or equal 0.4p the demanded clinical relevant benefit could be demonstrated.

In contrast to these findings patients in the Verteporfin-group with lesions of more than four disc area and a visus of more or equal 0.4p showed explicit worse outcome compared to the placebo-group. In regard to these findings an the lack of an therapeutic alternative the G-BA considered the effectiveness, medical necessity and costoutcome-relationship to be given. The commission declared an exclusion from the treatment with Photodynamic Therapy with Verteporfin for that patient-group for which an adverse effect had been demonstrated in the studies as described above.

Final Decision Making and Directive by the G-BA

The final consultation and decision making process regarding assessment and appraisal of “Photodynamic Therapy with Verteporfin for further indications” took place on 21.02.2006 in G-BA. The G-BA decided on an inclusion of “Photodynamic Therapy with Verteporfin” for the indications

- subfoveal CNV caused by pathological myopia and
- isolated occult subfoveal CNV caused by AMD.

(Directive: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Anlage I, Nr. 11, see Appendix 9.19).

This directive was not objected to by the German Ministry of Health, and was published on 24.05.2006 in the Federal Register of Germany ("Bundesanzeiger"; see Appendix 9.21) and on 23.06.2006 in the Journal of the German Medical Association ("Deutsches Ärzteblatt").

Since 25.05.2006 the directive has been in force.

2 Abkürzungen

AAO	American Academy of Ophthalmology
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AMA	American Medical Association
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
AMIS	Arzneimittelinformationssystem des Bundes
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
ARMD	Age-Related Macula Degeneration
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIOSIS	BioSciences Information Service
BPD-MA	Benzoporphyrin Derivate Monoacid Ring A (Verteporfin)
BPI	Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
CNV	chorioidale Neovaskularisation
CNVM	Chorioidale Neovaskularisationsmembran
CNVPT	Chorioidal Neovascularization Prevention Trial
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DBSV	Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FAZ	Foveoläre avaskuläre Zone
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GdB	Grad der Behinderung
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
ICG-Angiographie	Indocyaningrünangiographie

INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MDS	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen
MPS	Macular Photocoagulation Study
NHS	National Health Service
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NVM	Neovascular Membrane
OHS	Ocular Histoplasmosis-Syndrom
PDT	Photodynamische Therapie
PM	pathologische Myopie
RADS	Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration Study
RCT	Randomized Clinical Trial
RPE	retinales Pigmentepithel
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	senile Makuladegeneration
SRNV	Subretinale Neovaskularisation
TAP	Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group
VFA	Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
VIP	Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group
Visudyne	Handelsname der Firma CIBAvision für die Wirksubstanz Verteporfin
WHO	World Health Organisation

3 Aufgabenstellung

Die gesetzliche Regelung in § 135 Abs.1 SGB V sieht vor, dass „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur abgerechnet werden dürfen, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.5 SGB V Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der Methode,
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte sowie die apparativen Anforderungen, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztlichen Behandlungen.

Dieser gesetzliche Auftrag umfasst auch die Überprüfung bereits bisher anerkannter (vergüteter) GKV-Leistungen dahingehend, ob nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der medizinische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit anerkannt wird.

Der vormals für die Regelungen der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung zuständige Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat erstmals am 01.10.1997 Verfahrensrichtlinien für die Überprüfung beschlossen, die im Bundesanzeiger vom 31.12.1997, S. 1532 veröffentlicht und am 01.01.1998 in Kraft getreten sind.

Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen des Unterausschusses fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Die Verfahrensrichtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden werden regelmäßig überprüft (erstmalig im Jahr 1999: Neufassung als „Richtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien)“, Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 22. März 2000). Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat am 01.12.2003 nach erneuter Überprüfung und inhaltlicher Anpassung eine Neufassung beschlossen, die am 23.03.2004 im Bundesanzeiger S. 5 678 veröffentlicht wurde (siehe Anhang 9.16).

4 Formaler Ablauf der Beratungen

4.1 Antragsstellung

Gemäß § 4 Abs. 1 der Verfahrensrichtlinie ist zur Beratung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Unterausschuss zu stellen.

Es wurden zwei Anträge eingereicht:

Den ersten Antrag zur Photodynamischen Therapie bei pathologischer Myopie datiert vom 06.05.2002 hat der Verband der Angestellten Krankenkassen e.V. mit Datum 27.06.2002 dem Ausschuss vorgelegt. (Anhang 9.17 Beratungsantrag)

Den Ergänzungsantrag zur Photodynamischen Therapie bei verschiedenen Indikationen datiert vom 18.09.2003 hat der Verband der Angestellten Krankenkassen e.V. mit Datum 27.11.2003 dem Ausschuss vorgelegt. (Anhang 9.18 Beratungsantrag)

4.2 Antragsbegründung

Gemäß § 4 Abs. 1 der Verfahrensrichtlinie sind die Anträge schriftlich zu begründen. Die Begründung wurde jeweils mit der Antragstellung vom 06.05.2002 und vom 18.09.2003 vorgelegt.

4.3 Prioritätenfestlegung durch den Unterausschuss

Gemäß § 5 der Verfahrensrichtlinie (BUB-Richtlinie) legt der Unterausschuss fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

Die Prioritätenfestlegung zur photodynamischen Therapie bei pathologischer Myopie hat in der Ausschusssitzung am 29.08.2002 stattgefunden. Der Ausschuss hat in dieser Sitzung die Photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie als Thema benannt, das prioritär beraten und deswegen sobald als möglich als Beratungsthema veröffentlicht werden soll.

Die Prioritätenfestlegung zur Photodynamischen Therapie bei den Indikationen ‚rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makulopathie‘, ‚juxtafoveoläre CNV‘, ‚sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese‘ als Ergänzungsantrag zur Photodynamischen Therapie bei pathologischer Myopie hat in der Ausschusssitzung am 16.12.2003 stattgefunden. Der Ausschuss hat in dieser Sitzung die Photodynamische Therapie bei den Indikationen ‚rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makulopathie‘, ‚juxtafoveoläre CNV‘, ‚sekundäre CNV nach

Chorioretinitis unklarer Genese' als Thema benannt, das prioritär beraten und deswegen sobald als möglich als Beratungsthema veröffentlicht werden soll.

4.4 Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen

Gemäß § 6 der Verfahrensrichtlinie veröffentlicht der Unterausschuss diejenigen Methoden, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Mit dieser Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Das heißt, mit der Veröffentlichung sind sie aufgerufen, sich hierzu zu äußern.

- Das Beratungsthema Photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie wurde am 17.10.2002 im Bundesanzeiger als prioritäres Beratungsthema und am 04.10.2002 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang 9.5: Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 194 vom 29.08.2002, im Deutschen Ärzteblatt Nr.40/A2647 vom 04.10.2002).

- Das Beratungsthema Photodynamische Therapie bei den Indikationen ‚rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makulopathie‘, ‚juxtafoveoläre CNV‘, ‚sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese‘ als Ergänzungsantrag zur Photodynamischen Therapie bei pathologischer Myopie wurde am 24.06.2004 im Bundesanzeiger als prioritäres Beratungsthema und am 18.06.2004 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang 9.7: Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 115 vom 24.06.2004, im Deutschen Ärzteblatt Nr. 25/A-1847 vom 18.06.2004)

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, im Ärzteblatt und darüber hinaus im Internet (www.g-ba.de) erfahren die aktuell vom Bundesausschuss aufgerufenen Beratungsthemen einen großen Verbreitungsgrad. Es obliegt den Dachverbänden der Ärztesgesellschaften oder anderen Sachverständigengruppen, sich zu Wort zu melden und alle relevanten Unterlagen einzureichen, die den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der betreffenden Methode belegen können.

4.5 Fragenkatalog

Der Unterausschuss hat je einen Fragenkatalog entwickelt, der den Stellungnehmenden eine Strukturierung ihrer Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen des Ausschusses ermöglicht. Es wird explizit darauf hingewiesen, dass die Aussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Der Fragenkatalog zur photodynamischen Therapie bei pathologischer Myopie wurde auf der Grundlage der geltenden Verfahrensrichtlinie vom damaligen Arbeitsausschuss am 19.09.2002 verabschiedet. Der Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang 9.9: Fragenkatalog)

Der Fragenkatalog zur Photodynamischen Therapie bei den Indikationen ‚rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makulopathie‘, ‚juxtafoveoläre CNV‘, ‚sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese‘ wurde auf der Grundlage der geltenden Verfahrensrichtlinie vom Unterausschuss am 27.05.2004 verabschiedet. Der Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang 9.10:Fragenkatalog zum Ergänzungsantrag)

4.6 Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichungen sind 3 Stellungnahmen eingegangen:

1.	Arbeitsgemeinschaft Augenärztlicher Verbände Deutschlands, Dr. U. Kraffel (Vors. BVA)	28.11.2002 (Eingang)
2.	Novartis Pharma GmbH	04.08.2004
3.	DOG, BVA	21.08.2004

(Anhang 9.11: Synopse der Stellungnahmen)

4.7 Beratung im Unterausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur

Alle Unterlagen unter Einbeziehung der Stellungnahmen und der maßgeblichen Literatur sind an die Mitglieder des Unterausschusses verschickt worden oder wurden als Tischvorlagen ausgehändigt.

(Anhang 9.2: kommentierte Literaturliste)

Der Unterausschuss hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite zusammensetzte. In der 15. Sitzung des Unterausschusses am 22.03.2005 wurde zunächst der allgemeine Sachstand zur Antragstellung, zur Methode, zu den Stellungnahmen und zu den sonstigen verschickten Unterlagen referiert.

In die eingehende Erörterung des inzwischen unter dem Titel „Photodynamische Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen“ zusammengefassten Beratungsthemas wurden die eingegangenen Stellungnahmen, die Ergebnisse der HTA-Gutachten, Empfehlungen aus Leitlinien (sofern vorhanden) und die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen und in den HTA-Gutachten benannt sowie durch eine systematische Lite-

raturrecherche identifiziert, detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung des Ausschusses bewertet.

In der 24. Sitzung des Unterausschusses am 15.12.2005. wurde das Beratungsthema abschließend zusammenfassend diskutiert und die daraus resultierende Beschlussvorlage für den Bundesausschuss anschließend im schriftlichen Verfahren konsentiert.

4.8 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung des Unterausschusses	Datum	Beratungsgegenstand
	08.05.2002	Eingang des Antrages zur „Photodynamischen Therapie bei pathologischer Myopie“
52. Sitzung	29.08.2002	Festlegung der „Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie“ als prioritär zu beratendes Thema
53. Sitzung	19.09.2002	Konsentierung Fragenkatalog bei „Photodynamischer Therapie bei hoher Myopie“
	14.10.2002	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt
	17.10.2002	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
	19.09.2003	Eingang des Antrages zur „Photodynamischen Therapie bei verschiedenen Indikationen“
67. Sitzung	27.11.2003	Annahme des Antrages durch den Arbeitsausschuss
68. Sitzung	16.12.2003	Festlegung der Photodynamischen Therapie bei den Indikationen ‚rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makulopathie‘, ‚juxtafoveoläre CNV‘, ‚sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese‘ als Ergänzung zu dem bereits vorliegenden Antrag PDT bei hoher Myopie, als prioritär zu beratendes Thema.
	01.01.2004	Fortführung der Geschäfte durch den Gemeinsamen Bundesausschuss
4. Sitzung	27.05.2004	Konsentierung Fragenkatalog bei „Photodynamischer Therapie bei verschiedenen Indi-

4 Formaler Ablauf der Beratungen

		kationen“ Einrichtung der Arbeitsgruppe
	18.06.2004	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt
	24.06.2004	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger. Gleichzeitig Zusammenführung der Beartungsthemen zur PDT.
8. Sitzung	26.08.2004	Festlegung der beratungsrelevanten Indikationen
10. Sitzung	26.10.2004	Abklärung der Suchstrategie für die Literaturrecherche zur PDT
15. Sitzung	22.03.2005	Einführungsvortrag der AG zur Photodynamischen Myopie und weiteren Indikationen
18. Sitzung	23.06.2005	Bericht aus der AG zu ausgewerteten Publikationen Vorstellung TAP 1, VIP 1
20. Sitzung	25.08.2005	Zwischenbericht der AG zur Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen sowie Vorstellung von weiteren ausgewerteten Publikationen Vorstellung TAP 2, VIP 3
21. Sitzung	29.09.2005	Vortrag zur Eingrenzung der Anwendung von Verteporfin zur Behandlung der CNV bei pathologischer Myopie sowie Vorstellung der VIP 2 Studie
	02.11.2005	Abschluss der Beratung in der Arbeitsgruppe
24. Sitzung	15.12.2005	Abschlussdiskussion mit Beschlussempfehlung und Tragenden Gründen
	21.02.2006	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
	24.05.2006	Veröffentlichung im Bundesanzeiger (BAnz. Nr. 98 (S. 3866))
	23.06.2006	Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt (Jg. 103, Heft 25)

4.9 Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zur „Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen“ fanden am 21.02.2006 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss die Photodynamische Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der BUB-Richtlinien zuzuweisen (siehe Anhang 9.16). Der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung nicht beanstandete Beschluss wurde am 24.05.2006 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 9.21) und am 23.06.2006 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht (siehe Anhang 9.22). Der Beschluss ist seit dem 25.05.2006 in Kraft.

5 Methodik der Verfahrensbewertung

5.1 Informationsgewinnung

5.1.1 Informationsgewinnung und -auswahl

Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche wurden die Publikationen zum derzeit relevanten und gesicherten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zur „Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen“ identifiziert.

Darüber hinaus wurden im Vorfeld der Beratungen Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Die so gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen wurden zusätzlich zu den Ergebnissen der systematischen Recherchen in die Beratungen des Ausschusses miteinbezogen.

Ziel der Recherchen zum Beratungsthema „Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen“ war insbesondere die Identifikation von randomisierten kontrollierten Studien, sonstigen klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten, evidenzbasierten Leitlinien und HTA-Berichten.

Alle Fundstellen wurden nach zuvor festgelegten Filterkriterien wie den u.a. Zielparametern von zwei unabhängigen Bewertern hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft. Hierauf basierend wurden die relevanten Fundstellen ausgewählt und einer methodisch-qualitativen Auswertung unterzogen.

5.1.2 Zielparameter

Die Zielparameter zur Auswahl und Auswertung von Publikationen zum Beratungsthema „Photodynamische Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen“ wurden a priori definiert.

Zur Literatursichtung und –auswahl in der ersten Sichtung (1. Screening) wurden die folgenden Filterkriterien als Ausschlussgründe verwandt:

- I Anderes Verfahren als PDT mit Verteporfin (Visudyne)
- II nicht beratungsrelevante Indikationen
 G-BA Indikationen:
 - Pathologische Myopie
 - rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation (CNV) bei altersabhängiger Makulopathie
 - juxtafoveoläre CNV
 - sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese
- III Zeitliche Eingrenzung – hier nicht belegt -

IV Tierstudien/Grundlagenforschung

V keine HTAs, keine Metaanalysen, keine syst. Übersichtsarbeit, keine Leitlinien, kein RCT, Fallzahl $n < 5$, (z.B. Editorials, Hintergrundberichte, Übersichtsartikel ohne eigenes Datenmaterial)

VI Abstracts und Poster ohne Vollpublikation (z.B. Kongressabstracts)

VII Sonstiges (z.B. keine engl./deutsch. Publikation)

Anschließend wurden im Rahmen eines zweiten Sichtungsprozesses (2. Screening) die für eine Einzelauswertung relevanten Primärstudien mittels der folgenden Kriterien zur Literaturlauswahl bei der Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen eingegrenzt.

1. Schritt: Es wird zunächst anhand des Volltextes geprüft, ob Ausschlusskriterien gemäß dem 1. Screening vorliegen.

Im Ausschlussfall wird keine detaillierte Auswertung vorgenommen, sondern eine Kommentierung (Kriterien I-VII).

2. Schritt: Die verbleibenden Publikationen werden nach folgenden Kriterien unterschieden:

(1) Klinisch relevante Zielparmeter zum Nachweis des Nutzens der PDT:

a) Veränderung der Sehschärfe:

- Visusverbesserung
- Visusstabilisierung
- Verlangsamung der Sehschärfeverschlechterung:
 - Besser im Vergleich zum natürlichen Verlauf
 - Gleich dem natürlichen Verlauf
 - Schlechter im Vergleich zum natürlichen Verlauf
- Erhalt der Lesefähigkeit

b) Metamorphopsien (Verzerrtsehen)

c) Kontrastsehschärfe

d) Nebenwirkungen (Verträglichkeits- bzw. Toxizitätsparameter)

(2) Daten zur Lebensqualität (anhand standardisierter und validierter Parameter z.B. QUALYs, SF36)

(3) Daten zur Vermeidung potentiell schädlicher anderer Therapieoptionen (z.B. Laserkoagulation oder Netzhaut-chirurgische Verfahren)

3. Schritt: Differenzierungskriterium für eine ausführliche Auswertung ("critical appraisal") oder eine Kurzauswertung:

- Endpunkte zu (1 a, b und d) gelten als vorrangig.
- Endpunkte zu (1c), (2) und (3) gelten als auswahlrelevant nur dann, wenn zu demselben Behandlungsverfahren bei derselben Patientengruppe bzw. Indikation aus derselben oder einer anderen Publikation ebenfalls Endpunkte zu (1 a, b und d) vorliegen.

- Als relevante Endpunkte gelten nicht Surrogatparameter, wie z.B. rein Fluoreszenzangiographische Veränderungen, Größe der CNV, Optische Kohärenz-Tomographie (OCT)

Publikationen, die keiner Auswertung aufgrund der oben genannten Kriterien unterzogen wurden, erhielten in der im Anhang aufgeführten Literaturliste (siehe Anhang 9.2) einen entsprechenden Kommentar aus der folgenden Liste:

- 1 kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
- 2 andere Indikation als im Beratungsauftrag
- 3 Leitlinie – Indikation nicht enthalten
- 4 Leitlinie – veraltet
- 5 narrativer Review
- 6 Therapieempfehlung ohne eigenes Datenmaterial
- 7 Hintergrundinformation
- 8 weniger als 5 Fälle berichtet
- 9 editorial / letter / Kommentar
- 10 abstract ohne Folgeveröffentlichung
- 11 bereits durch den G-BA beratene Indikation
- 12 Grundlagenforschung
- 13 Doppelveröffentlichung
- 14 andere Methode als im Beratungsauftrag

5.1.3 Stellungnahmen

Sowohl die in den Stellungnahmen vertretenen Auffassungen als auch die in den Stellungnahmen benannte Literatur gingen in die Bewertung ein. In den Stellungnahmen angeführte klinische Studien wurden im Einzelnen in den Literaturauswahl und –bewertungsprozess einbezogen. Auch Mitteilungen zum Beratungsthema „Photodynamische Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen“ an den Unterausschuss, die nicht als Stellungnahme deklariert waren, wurden in die Auswertung einbezogen.

5.1.4 Datenbanken

Es wurden folgende Datenbanken zur Informationsgewinnung herangezogen: The Cochrane Library (einschließlich NHS-CRD-Datenbanken), ABDA, AMIS, BIOSIS, EMBASE, Medline (PubMed) und gms.

Außerdem wurden die HTA- und Leitliniendatenbanken der AWMF, GIN, INAH-TA, NGC und NICE berücksichtigt.

Die in den unterschiedlichen Datenbanken verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 9.1 aufgelistet

5.1.5 Fachgesellschaften

Die Publikationsverzeichnisse der nationalen und internationalen Fachgesellschaften und sonstigen relevanten Institutionen wurden insbesondere im Hinblick auf vorliegende aktuelle und evidenzbasierte Leitlinien, Gutachten u.ä. gesichtet. Eine genaue Auflistung der Institutionen befindet sich im Anhang 9.1.

5.1.6 Referenzlisten und ‚Handsuche‘

Zusätzlich zu den genannten Datenbanken und Institutionen wurden die Publikationsverzeichnisse der weltweit bestehenden HTA-Institutionen – deren Publikationen nicht oder nicht vollständig in den o.g. Datenbanken erfasst sind – nach vorliegenden relevanten Publikationen und/oder laufenden Projekten durchsucht. Parallel zum Beratungsprozess wurden Abstract-Bände von jüngsten Kongressen und aktuelle Publikationen, die nach Abschluss der Recherche anhand der relevanten Stichworte identifiziert wurden, in die Beratung einbezogen.

Die in den unterschiedlichen Datenbanken verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 9.1 aufgelistet.

5.2 Informationsbewertung

Für die Bearbeitung des Themas „Photodynamische Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen“ hat der Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassenseite und Ärzteseite sowie Patientenvertreterseite zusammensetzte und zur Aufgabe hatte, die Stellungnahmen und die wesentliche Literatur auszuwerten und dem Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ vorzustellen. Dies erfolgte zunächst in Form eines einführenden Vortrages und anschließend in der Darstellung der Literaturrecherche und -auswahl sowie der Darstellung der Auswertungen der wesentlichen Einzelstudien und der Stellungnahmen zum Beratungsthema „Photodynamische Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen“.

Die Auswertungen wurden dem Unterausschuss vorgestellt, dort diskutiert und konsentiert. Jede vorgestellte Unterlage wurde den Ausschussmitgliedern vorab als Beratungsunterlage zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus konnten Ausschussmitglieder jede in der Bibliographie aufgeführte wissenschaftliche Publikation anfordern und zusätzlich dort nicht gelistete, aber von ihnen als relevant erachtete Artikel auf Anforderung über die Geschäftsführung des Unterausschusses bestellen und zur Beratung aufrufen.

Die Basis der Beurteilung bildete dabei die Fragestellung des Unterausschusses, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 135 Abs. 1 des SGB V ergibt: „Erfüllt die „Photodynamische Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen“ – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – die Kriterien des therapeutischen Nutzens, der Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit, so dass die „Photodynamische Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indkationen“ als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden sollte?“

5.2.1 Primärstudien

Die Auswertung einzelner Primärstudien erfolgte jeweils durch zwei unabhängige Beurteiler anhand standardisierter Auswertungsbögen im Rahmen einer detaillierten Einzelauswertung oder einer Kurzauswertung (siehe Anhang 9.12), welche durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe konsentiert wurden. Die strukturierte Überprüfung der Qualität der exemplarisch ausgewerteten Primärstudien mit Hilfe des Auswertungsbogens ist erforderlich, da der Zusammenhang zwischen Validität und Qualität einer Studie als gut etabliert gilt. In der Regel kommt es bei weniger sorgfältig durchgeführten Studien zu einer Überschätzung der Therapieeffekte. Merkmale einer qualitativ hochwertigen Studie sind folgende Anhaltspunkte, die in den Auswertungen dargestellt wurden:

- Die Studienpopulation soll möglichst detailliert beschrieben werden.
- Verum- und Kontrollgruppe sollen aus der gleichen Population kommen.
- Die Rekrutierung der Teilnehmer soll möglichst Bias und Confounding vermeiden.
- Ein- und Ausschlusskriterien sollen beschrieben sein.
- Die Größe des Untersuchungskollektives soll sicherstellen, dass Ergebnisse sich mit hinreichender Sicherheit nicht zufällig ereignet haben (Vermeidung sowohl von alpha- als auch beta-Fehler).
- Die Art der Randomisation soll beschrieben werden.
- Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention.
- Die Vergleichsgruppen sollen sich bis auf die Intervention möglichst nicht unterscheiden, innerhalb der einzelnen Gruppen soll die Behandlung gleich sein.
- Auswahl angemessener Outcome-Parameter, Beschreibung der Validität und Messung dieser Parameter.
- Drop-Outs sollten weniger als 20 % sein.
- Eine angemessene statistische Auswertung sollte durchgeführt sein.
- Es sollte möglichst eine Intention-to-treat Analyse verwendet worden sein.

Im Sinne einer umfassenden Überprüfung wurden durch den Unterausschuss auch Studien, die methodisch fehlerbehaftet waren, in der Beratung berücksichtigt und nicht verworfen.

Um auf die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher Studienergebnisse hinzuweisen, wurde die entsprechende Kritik im Fazit des Auswerters detailliert benannt. Die Einordnung in die Evidenzhierarchie und die Bewertung der Ergebnisse der einzelnen Publikationen erfolgte abschließend durch eine detaillierte Diskussion im Unterausschuss.

5.2.2 Sekundärliteratur

Zur Sekundärliteratur wurden gezählt: Systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte und Leitlinien. Diese wurden zusätzlich zur Primärstudienauswertung narrativ ausgewertet und die Ergebnisse in den Beratungsprozess einbezogen.

5.2.3 Stellungnahmen

Alle Stellungnahmen wurden den Ausschussmitgliedern in Kopie zur Verfügung gestellt und waren neben den wissenschaftlichen Unterlagen Beratungsgrundlage für die Ausschusssitzungen.

6 Allgemeiner Hintergrund

6.1 Photodynamische Therapie (PDT) unter Verwendung von Verteporfin

Bei der photodynamischen Therapie wird ein Photosensibilisator, hier der Wirkstoff Verteporfin, durch ein Licht mit entsprechender Wellenlänge aktiviert. Dies geschieht dadurch, dass es nach Aktivierung durch Licht zu einer Änderung des Energieniveaus mit Bildung hochreaktiver Tripletstadien kommt. Es entstehen toxische Sauerstoffradikale, Singulett-Sauerstoff. Dieser ist sehr kurzlebig und führt zu Oxidationen von Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren oder auch zur Peroxidation von Zellmembranen bis zum Zelltod. Die Wirkung auf zelluläre Zielstrukturen von Singulett-Sauerstoff wird als "Typ-2-Reaktion" bezeichnet, während die Reaktion im Gewebe "Typ-1-Reaktion" genannt wird.

Prinzipiell gibt es eine Vielzahl von Stoffen, die bei der photodynamischen Therapie als Photosensibilisator eingesetzt werden können. Verteporfin ist nur einer davon. Auch die eingesetzten Lichtquellen sind in Abhängigkeit vom Photosensibilisator, aber auch von der Indikation sehr unterschiedlich.

Im Zusammenhang mit Verteporfin wird in der Augenheilkunde ein Laser eingesetzt. Verteporfin ist derzeit in der Augenheilkunde der einzige Photosensibilisator, der für die photodynamische Therapie zugelassen ist. Andere Photosensibilisatoren sind noch in klinischen Studien.

Sowohl für die Behandlung chorioidaler Neovaskularisation bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) als auch bei der Myopie wird als erster Schritt Verteporfin in einer Dosis von 6 mg/m^2 Körperoberfläche, gelöst in einer 30-ml-Infusionslösung, zehnmütig intravenös infundiert. Der zweite Schritt besteht in einer Lichtaktivierung 15 Minuten nach Beginn der Infusion. Dazu wird nichtthermisches rotes Licht im Wellenbereich von 689 nm ($\pm 3 \text{ nm}$), das durch einen nach dem Medizinproduktegesetz dafür zertifizierten Diodenlaser erzeugt wird, mithilfe einer auf die Spaltlampe montierten Glasfaseroptik und unter Verwendung eines geeigneten Kontaktglases auf die chorioidale neovaskuläre Läsion gerichtet. Es wird eine Lichtintensität von 600 mW/cm^2 über 83 Sekunden appliziert, entsprechend einer benötigten Lichtdosis von 50 J/cm^2 . Die Patienten werden alle drei Monate untersucht. Im Fall eines Wiederauftretens von CNV-Leckagen wird die Behandlung bis zu viermal pro Jahr wiederholt.

Zielstruktur bei der PDT ist die CNV (chorioidale Neovaskularisation). Es handelt sich bei der PDT um eine symptomatische und nicht um eine ursächliche Behandlung der der CNV zu Grunde liegenden Erkrankung.

6.1.1 Zulassungsstatus des Photosensibilisators Verteporfin und Abgrenzung der beratungsrelevanten Indikationen

Zitat aus dem Abschlussbericht des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 22.01.2001:

„Für Verteporfin wurde von CIBA Vision Europe bei der Europäischen Union ein Zulassungsantrag für die Indikation 'Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration bei Patienten mit überwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen' gestellt (EU-Verordnung 2309/93 im zentralen Verfahren [von-Herrath1998, EMEA2000]). Die offizielle Zulassung (Final Commission Decision) durch die EU-Kommission wurde am 28. August 2000 für die genannte Indikation erteilt.

[...]

Ein Antrag auf Indikationserweiterung (supplemental new drug application, sNDA) für die pathologische Myopie sowie für weitere Indikationen (okuläres Histoplasmosesyndrom, idiopathische CNV und weitere) wurde vom Hersteller am 14. August 2000 bei der FDA gestellt.

Eine ergänzende internationale Recherche des Arbeitsausschusses vom 17.07.2000 zeigte, dass Verporfin derzeit bei einer Vielzahl weiterer Indikationen diskutiert oder experimentell erprobt wird, u.a. bei Aids, diabetischer Retinopathie, Hauttumoren, Psoriasis, Rheumatoider Arthritis und Multipler Sklerose.“

Die PDT mit Verteporfin bei „altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation“ wurde mit Beschluss vom 16.10.2000 der Anlage A der BUB-Richtlinie zugeordnet und ist damit als vertragsärztliche Leistung anerkannt.

Zwischenzeitlich wurden arzneimittelrechtliche Zulassungen, die auch in Deutschland wirksam sind, für die Indikation der ‚subfovealen CNV infolge pathologischer Myopie‘ (27.07.2000) und für die ‚okkulte subfoveale CNV mit Beleg eines neu aufgetretenen oder fortschreitenden Krankheitsverlaufes‘ (August 2002) von Seiten des Herstellers erreicht.

Für den im Beschluss vom 16.10.2000 verwendeten Begriff „subfoveolär“ zur Angabe der Lokalisation der zu behandelnden Läsion hat sich inzwischen international der Begriff „subfoveal“ etabliert. In der praktischen Umsetzung des Beschlusses führen die beiden Begriffe nicht zu Unterschieden in der Behandlung der Patienten. Um eine Verunsicherung der erbringenden Ärzte insbesondere im Hinblick auf die Verwendung der Begrifflichkeiten auch in einer Vereinbarung zur Qualitätsbeurteilung zu vermeiden, wird im Folgenden nur noch der Begriff „subfoveal“ verwendet.

Aus den im Kapitel 4 erläuterten Anträgen ergaben sich für die Beratung im Gemeinsamen Bundesausschuss die folgenden Indikationen:

1. subfoveale CNV infolge pathologischer Myopie
2. AMD mit okkulten subfovealen CNV mit Beleg eines neu aufgetretenen oder fortschreitenden Krankheitsverlaufes
3. juxtafoveale CNV

4. sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese

Für die unter Punkt 1 und 2 angeführten Indikationen liegt eine arzneimittelrechtliche Zulassung seitens der EMEA (europäische Arzneimittelzulassungsbehörde) vor, für die unter Punkt 3 und 4 genannten Indikationen fehlt eine solche Zulassung.

Hierzu wurde in den Beratungen festgestellt, dass der Gemeinsame Bundesausschuss nicht befugt ist, eine Methode zu beraten, für die ein nicht zugelassenes Arzneimittel unabdingbarer Bestandteil ist.

Die Indikationen ‚juxtafoveoläre CNV‘ und ‚sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese‘ wurden daher nach Konsentierung im Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ vom 26.08.2004 nicht weiter beraten.

6.2 Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und hohe Myopie

Die sensorische Netzhaut liegt dem retinalen Pigmentepithel (RPE) auf. Die Bruch`sche Membran trennt das RPE von der Chorioidea (Aderhaut).

Chorioidale Neovaskularisationen (Synonym SRNV) können als Komplikation bei einer Vielzahl von Augenerkrankungen auftreten. Die Genese ist letztlich ungeklärt.

Prinzipiell kann jeder degenerative, entzündliche oder traumatische Prozess, der die Netzhautmitte befällt, zu einer subretinalen Neovaskularisationsmembran führen. Die häufigste Ursache ist die altersabhängige Makuladegeneration. Andere Ursachen sind Angioid Streaks, Aderhautnaevus, Aderhautruptur, Myopie, idiopathische chorioidale Neovaskularisation.

Die weiteren Ausführungen werden sich auf die altersbedingte Makuladegeneration und die hohe Myopie beschränken, da nur für diese Indikationen eine Zulassung des Arzneimittels Visudyne vorliegt.

Altersbedingte Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist definiert als Visusverlust unter 0,6 in Gegenwart von Drusen oder Veränderungen des retinalen Pigmentepithels ohne anderweitige visusbeeinträchtigende okuläre Erkrankungen.

Man unterscheidet bei der altersbezogenen Makulopathie (ARM) die frühe Form von der Spätform, der sogenannten altersbedingten/altersbezogenen/senilen Makuladegeneration (AMD). Bei letzterer differenziert man die nichtneovaskuläre (atrophische) Form von der neovaskulären (exsudativen) Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD).

Die exsudative altersbedingte Makuladegeneration wird als stärker visusbedrohend beschrieben als die trockene Makuladegeneration.

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Netzhauterkrankung in Industrieländern, welche zur Erblindung im gesetzlichen Sinne führt.

Als Erblindung im gesetzlichen Sinne ist der Verlust des Sehvermögens definiert, bei dem ein selbständiges berufliches und privates Leben nicht mehr möglich ist.

Die Patienten können infolge einer Zerstörung der zentralen Netzhautanteile, insbesondere an der Stelle des schärfsten Sehens (Fovea centralis, Foveola centralis), zunächst nicht mehr lesen, im weiteren Verlauf auch keine größere Schrift mehr erkennen. Es entsteht in der Folge ein großer zentraler Gesichtsfeldausfall (Zentralskotom). Da die Erkrankung auch beidseitig auftritt, ist die Beeinträchtigung für die betroffenen Patienten gravierend.

Ursache des rasch fortschreitenden und irreversiblen Verlustes des Sehvermögens ist in den meisten Fällen die neovaskuläre Form der altersbedingten Makuladegeneration.

Man unterscheidet die nichtneovaskuläre (atrophische, trockene) Form von der neovaskulären (exsudativen, feuchten) Form der altersbedingten/senilen Makuladegeneration (AMD).

Diagnostik:

Klinische Symptomatik:

- Visusreduktion
- Zentralskotom
- Metamorphopsien (Verzerrt-Sehen)

Ophthalmoskopische Veränderungen:

- Drusen
- RPE-Verlust oder RPE-Proliferation
- Makulaödem

Angiographie:

Die klassischen Definitionen der AMD und ihrer Subtypen sowie die gängigen Therapieempfehlungen basieren auf der Fluoreszeinangiographie. Die Indocyaningrünangiographie (ICG-Angiographie) kann zusätzliche Hinweise auf das Vorliegen und die Ausdehnung sogenannter okkultter Komponenten geben. Allgemein verbindliche Klassifikationen auf ICG-Basis und verbindliche therapeutische Empfehlungen bestehen nicht.

Nichtneovaskuläre (atrophische) Form:

Die sogenannte trockene AMD ist mit Abstand die häufigste Form (85-90 % aller Patienten mit AMD). Man findet meist geringe Visusbeeinträchtigung. Die Erkrankung führt selten zur Erblindung. Die Progredienz ist fast immer langsam. Metamorphopsien fehlen. Es können funduskopisch Ablagerungen zwischen RPE und Bruch-Membran, Drusen, RPE-Atrophie, Hyperpigmentierungen und Kalzifizierungen beobachtet werden. Drusen und Hyperpigmentierungen zeigen eine deutliche zeitabhängige Variabilität. Ein substantieller Visusverlust tritt meist erst ein, wenn die Fovea unmittelbar von einer konfluierenden und vollständigen RPE-Atrophie (geographische Atrophie) betroffen ist.

Von Beginn einer areolären RPE-Atrophie bis zur gesetzlichen Erblindung vergehen durchschnittlich neun Jahre.

Mehr als fünf große Drusen, konfluierende Drusen und Hyperpigmentierungen gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung einer chorioidalen Neovaskularisation.

In 12-21 % der Fälle ist eine geographische Atrophie die Ursache der gesetzlichen Erblindung bei AMD-Patienten.

Neovaskuläre („exsudative“) Form:

Diese findet sich laut Lehrbuch von Augustin bei ca. 10 % aller Patienten mit AMD. Die exsudative AMD verursacht ferner 80-90 % aller gesetzlichen Erblindungen in Folge einer AMD überhaupt. Metamorphopsien gelten als charakteristisches Frühsymptom. Der Visusverlust ist rasch progredient. 70 % aller Augen mit subfovealer CNV bei AMD erleiden innerhalb von zwei Jahren einen Visusverlust auf 0,1 und weniger.

Die neovaskuläre Form der AMD ist durch Bildung einer Gefäßproliferation aus der Choriokapillaris mit Durchtritt durch die Bruch-Membran charakterisiert. Die funktionelle Schädigung ist die Folge eines invasiven Wachstums der Neovaskularisation selbst sowie durch sekundäre Begleitreaktion wie Exsudation, Blutungen, narbige Fibrose usw. verursacht.

Chorioidale Neovaskularisation (CNV):

Gefäßproliferationen werden von Fibroblasten begleitet (fibrovaskulärer Komplex). Der CNV-Komplex wächst destruierend und zerstört Bruch-Membran, retinales Pigmentepithel, Photorezeptoren und äußere Netzhautschichten.

Klinisch zeigt sich eine gräuliche Prominenz unterhalb der makulären Retina, oft von einem hyperplastischen RPE-Saum umgeben. Rapides Wachstum der CNV mit bis zu 20 µm Progredienz pro Tag.

Die CNV wird unterschieden nach Ursache (vielfältig, eine der häufigsten ist die AMD), Lage (subfoveal, juxtafoveal, extrafoveal) und Klassifikation (überwiegend klassisch, minimal klassisch, okkult ohne klassischen Anteil)

Exsudationen:

Austritt von seröser Flüssigkeit in benachbarte Strukturen mit intra- und subretinalem Ödem. Ausgetretene Blutlipide akkumulieren in der Netzhaut (harte Exsudate). Die chronische Leckage führt zu zystischen Netzhautveränderungen mit zystoidem Makulaödem. Abhebungen der neurosensorischen Netzhaut sind häufig.

RPE-Abhebung:

Seröse RPE-Abhebungen imponieren als areoläre, transluzente RPE-Blasen mit scharf begrenzten Rändern. Bei Persistenz erfolgt eine areoläre RPE-Atrophie.

Kompakte RPE-Abhebungen isoliert oder am Rand einer serösen Abhebung sprechen für das Vorliegen einer okkulten CNV mit Durchtritt durch das RPE. Massive Exsudationen können zur Ruptur des RPE-Blattes führen.

Hämorrhagien:

Die chorioidale Neovaskularisation ist oft durch einen subretinalen Blutsaum demarkiert. Massive Blutungen führen zu prominenten subretinalen Blutun-

sammlungen. Eine seltene Komplikation ist der Durchbruch durch die Netzhaut mit konsekutiver Glaskörperblutung und akutem massiven Visusverlust.

Disziforme AMD:

Zentrifugales Wachstum und zunehmende Fibrose führen zur progredienten Zerstörung des hinteren Augenpols mit Verlust aller physiologischen Schichten (Photorezeptoren, retinales Pigmentepithel und Aderhaut). Visuswerte meist unter 0,1.

Angiographie:

Man unterteilt die chorioidale Neovaskularisation nach klassisch/okkult, abgrenzbar/nicht abgrenzbar und dem Abstand zur Fovea.

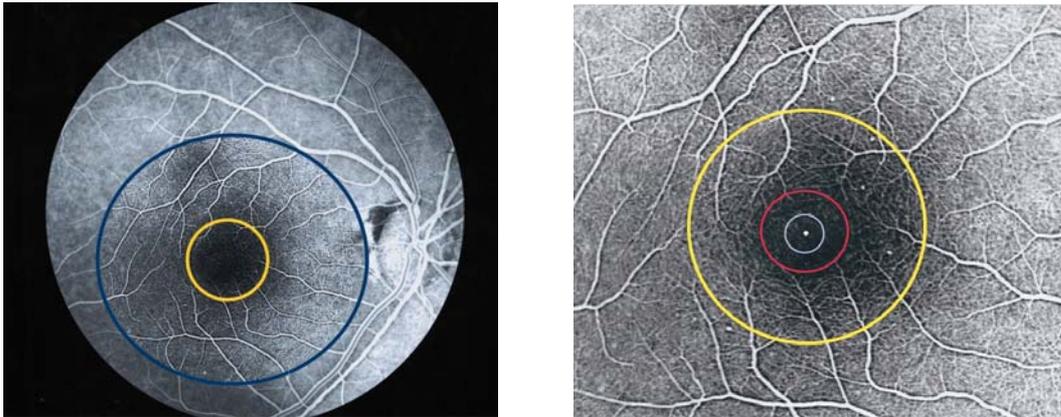


Abb. 1 KANSKI, Jack J. Clinical Ophthalmology 5/e, © 2003 Butterworth-Heinemann (German edition) Page 390

Als Bestandteil der CNV gilt immer auch die Randhypofluoreszenz durch Blockade bei Pigment oder Blut.

Erscheinungsformen der CNV:

- Klassische Form: 5-10 % aller CNV. Hyperfluoreszenz oft mit vaskulärem Muster bereits in der Frühphase, in der Spätphase zusätzlich Exsudation.
- Okkulte Form: 80-90 % aller CNV. In der Frühphase keine präzise Darstellung. Nach MPS (Macular Photocoagulation Study) -Kriterien unterscheidet man:
 - seröse RPE-Abhebung (homogene, scharf begrenzte Hyperfluoreszenz in der Spätphase ohne Randleckage)
 - fibrovaskuläre RPE-Abhebung (punktförmige Hyperfluoreszenzen in der Frühphase, später diffuse Exsudation)
 - späte Leckage unbekanntes Ursprungs (lediglich in der Spätphase diffuse oder fokale Leckagen)
 - Mischtyp: Läsionstyp mit klassischen und okkulten Komponenten. Im Verlauf wie isolierte klassische CNV.

Abgrenzbarkeit der CNV:

- Gut abgrenzbare CNV: selten, meist klassische Neovaskularisationen, auch eine okkulte CNV kann gut abgrenzbar sein.

- Nicht abgrenzbare CNV: häufig, meist okkulte, teilweise auch klassische CNV und Mischtypen. Blockadedefekte durch Pigment, Blut und visköses Exsudat.

Lage der CNV zur Fovea:

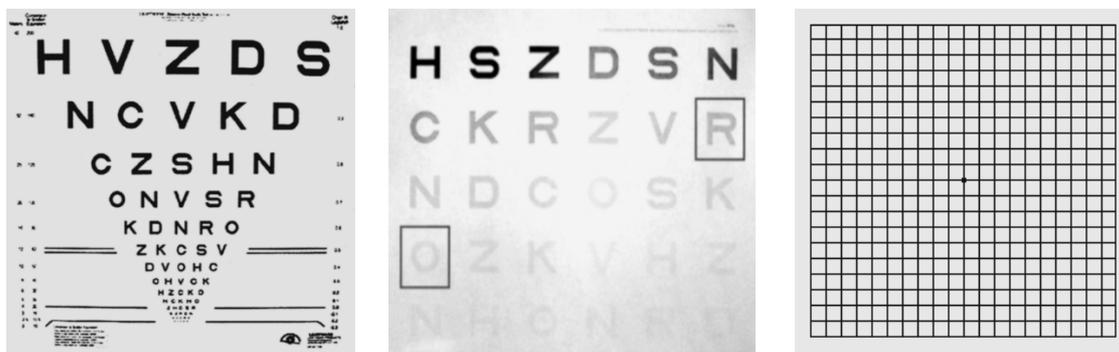
- extrafoveal: Abstand zum Zentrum der foveolären avaskulären Zone (FAZ) 200-2500 µm, 5-10 % aller CNV.
- juxtafoveal: Abstand zum Zentrum der FAZ 1-199µm, ca. 5-10 % aller CNV.
- subfoveal: CNV betrifft Zentrum der FAZ direkt, 80 % bereits bei Erstvorstellung subfoveal.

Diagnostik der AMD

Zur regelmäßigen Selbstkontrolle von Risikopatienten (neuauftretende Metamorphopsien = Verzerrtsehen) sowie als Screeninguntersuchung wird das Amsler-Netz eingesetzt [Kanski1996]. Zur standardisierten Bestimmung der Sehschärfe und der Kontrastsensitivität werden Sehtafeln eingesetzt, die in fest vorgegebenen Abständen gelesen werden müssen:

Die ETDRS-Tafeln (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group) dienen der Bestimmung der Sehschärfe. Jeweils fünf Buchstaben gleicher Größe bilden eine Zeile. Der Visusverlust von 3 Zeilen bedeutet eine Halbierung der Sehschärfe.

Mit der Pelli-Robson-Tafel kann die Kontrastsensitivität bestimmt werden. Auf dieser Tafel befinden sich gleichgroße Buchstabengruppen mit abnehmendem Kontrast. Zur regelmäßigen Selbstkontrolle von Risikopatienten (neu auftretende Metamorphopsien) und auch zur Screening-Untersuchung wird das Amsler-Netz eingesetzt.



ETDRS-Tafel

Pelli-Robson-Tafel

Amsler Netz

Abb. 2 KANSKI, Jack J. Clinical Ophthalmology 5/e, © 2003 Butterworth-Heinemann (German edition)

Die Fluoreszenzangiografie wird in der Literatur als Standardverfahren zur Entdeckung und genauen Lokalisation von CNV angegeben. Anhand der Fluoreszenzangiografie erfolgt die Klassifikation der CNV.

Prognose der Erkrankung:

Weiche Drusen sind wichtigster Risikofaktor. Kumulatives 5-Jahres-Risiko für schweren Visusverlust bei exsudativer AMD: 12,7 %. Die Erkrankung ist immer

bilateral mit ausgeprägter Symmetrie. Das Risiko eines schweren Visusverlustes für das Partnerauge liegt bei 7-12 % pro Jahr. Die Progredienz ist signifikant rascher und massiver bei klassischer CNV und bei Mischtypen. Eine okkulte CNV ist oft jahrelang stabil, selten auch mit spontaner Regression. RPE-Abhebungen haben funktionell die noch relativ beste Prognose.

Therapieansätze zur Behandlung der Erkrankung

Therapeutisch ist die Laserkoagulation die etablierteste Methode und das Verfahren mit den langfristigen Studienergebnissen. Hierbei ist ein kompletter Verschluss der angiographisch abgrenzbaren klassischen CNV das Ziel. Dies erfolgt durch direkte thermische Denaturierung des RPE und benachbarter Strukturen wie CNV durch Wärmeleitung. Photorezeptoren und Choriokapillaris sind bei diesem (unspezifischen) Schädigungsmechanismus ebenfalls betroffen. Laut Lehrbuch von Augustin gelten die Ergebnisse der Macular-Photocoagulation-Study (MPS) als verbindlichste Richtlinien. Die Ergebnisse beziehen sich generell ausschließlich auf die Koagulation von gut abgrenzbaren und klassischen Membranen, nicht auf die Behandlung okkulter Läsionen. Eine Lasertherapie ist auch bei Mischtypen möglich, solange der okkulte Anteil kleiner ist als der klassische.

Für die altersbedingte Makuladegeneration mit subfovealer okkulter ohne klassische chorioidale Neovaskularisation kommt nach diesen Empfehlungen eine Lasertherapie als Alternative nicht in Frage.

Zu chirurgischen Methoden (submakuläre Chirurgie, Makulatranslokation), transpupillärer Thermotherapie, Antiangiogenese und Gentherapie werden noch klinische Studien durchgeführt bzw. bestehen zum Teil ausschließlich experimentelle Ansätze.

Ergebnisse einer multizentrischen randomisierten Studie in Europa mit externer Radiotherapie zeigten sowohl für die Gruppe der klassischen, als auch die der okkulten CNV keinen Vorteil der bestrahlten Augen gegenüber dem Spontanverlauf bei unbehandelten Augen.

Okkulte CNV bei AMD

Die okkulte CNV stellt zahlenmäßig einen großen Anteil an den AMD-Erkrankungen dar und betrifft vorwiegend ältere Menschen. Sie ist abzugrenzen von der klassischen CNV bei AMD (s.o.).

CNV aufgrund pathologischer Myopie (PM):

Die PM ist eine der Hauptursachen von Sehschwäche und Erblindung bei jungen Menschen in entwickelten Ländern und die siebthäufigste Ursache für Blindheit weltweit.

Sie ist definiert als starke Kurzsichtigkeit (mehr als -6 Dioptrien), Bulbuslänge >26,5 mm und klinische Zeichen einer starken Kurzsichtigkeit (z.B. Dehnungsherde, Lacksprünge etc.). Synonym werden folgende Bezeichnungen verwendet: degenerative Myopie, maligne Myopie, hohe Myopie

6.3 Zusammenfassung

Dargestellt wurden hier die Grundbegriffe, die zum Verständnis der Studien, die zur PDT mit Verteporfin durchgeführt wurden (TAP- und VIP-Studien), notwendig sind. Die Studien selbst werden zu einem späteren Zeitpunkt detailliert vorgestellt.

6.4 Literaturverzeichnis

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfaveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen. Zusammenfassender Bericht. Köln: Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen. 2001

Caspers S.

Photodynamische Therapie bei altersbedingter Makuladegeneration mit okkulten chorioidalen Neovaskularisationen. Stand: 29. November 2002. Düsseldorf: MDK Nordrhein. 2002

MDK-Gemeinschaft

G2-Gutachten zur PDT bei subfovealer CNV bei hoher Myopie. MDK Nordrhein

7 Ergebnisse und Auswertung der Literaturrecherche

7.1 Darstellung der Literaturrecherche

Zur Illustration der in den verschiedenen Datenbanken durchgeführten Literaturrecherchen ist hier beispielhaft der Aufbau der Recherchestrategie und Anzahl aufgefundener Studien in der Literaturdatenbank Medline dargestellt.

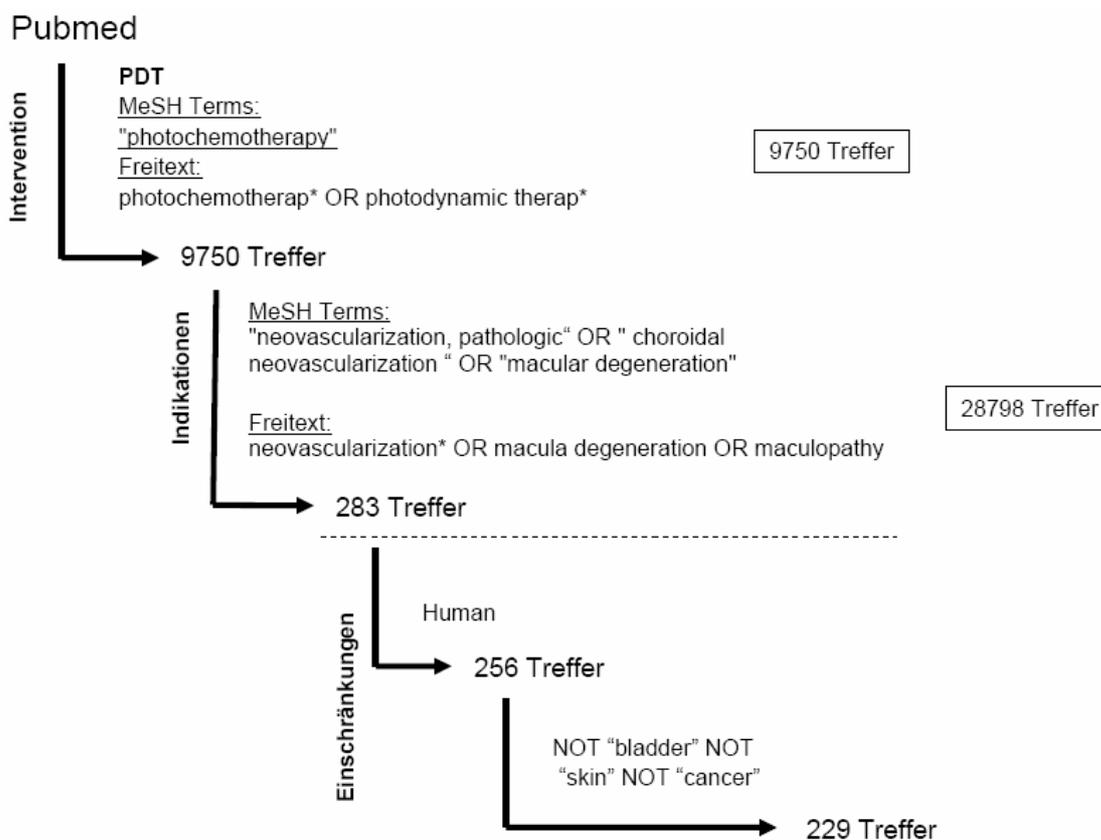


Abb. 3 Schematische Darstellung der durchgeführten Datenbankenrecherche am Beispiel der Datenbank „PubMed“

7.2 Gesamtübersicht der ausgewerteten Literatur

Insgesamt wurde durch die indikationsoffene und die indikationsbezogene Recherche folgende Literatur zusätzlich zu den randomisierten, kontrollierten Studien aus TAP und VIP gefunden und ausgewertet:

Tab. 1 Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Dokumente

Berücksichtigte Dokumente	Anzahl
HTAs, Reviews	6
Leitlinien	9
Stellungnahmen	3
Therapiestudien ohne RCT	10
Studien zu Nebenwirkungen und Sicherheit	7

Die ausgewerteten Dokumente erbrachten keinen relevanten Informationsgewinn über die Ergebnisse der RCT aus den TAP- und VIP-Studien hinaus.

7.3 HTA-Berichte, system. Reviews

Nach einer umfangreichen Literaturrecherche konnte auch auf HTA-Berichte, Reviews, Leitlinien, Therapiestudien und Studien zu Nebenwirkungen und Sicherheit zurückgegriffen werden. Die so identifizierten Publikationen beziehen sich fast ausschließlich auf zwei große prospektive, randomisierte und doppelblinde Therapiestudien (TAP1 u. 2 bzw. VIP1 bis 3), die Grundlage für die genannten Arzneimittelzulassungen waren. Diese wurden detailliert ausgewertet.

Die tabellarische Übersicht des Ergebnisses der Auswertungen zu HTAs und Reviews findet sich im Anhang 9.3

7.4 Leitlinien

In der indikationsoffenen, systematischen Recherche zu Leitlinien wurden 10 Publikationen identifiziert und systematisch ausgewertet. Diese Leitlinien beruhen wenn sie eine Literaturliste enthielten entweder auf den in die Auswertung einbezogenen TAP- und VIP-Studien oder es fand sich keine Erwähnung der PDT für die zu beratenden Indikationen.

Die tabellarische Übersicht des Ergebnisses der Auswertung zu Leitlinien findet sich im Anhang 9.4.

7.5 Auswertung der Primärliteratur

Eine arzneimittelrechtliche Zulassung liegt derzeit nur für folgende zwei Beratungsthemen vor:

1. AMD mit okkulten subfovealen CNV mit Beleg eines neu aufgetretenen oder fortschreitenden Krankheitsverlaufes
2. subfoveale CNV infolge pathologischer Myopie

Deshalb wurde die Literaturrecherche auf diese Indikationen eingeschränkt.

Im Folgenden wird über die kontrollierten randomisierten Studien berichtet.

Bei der Literaturrecherche wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien gefunden.

1. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin

One-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials - TAP-Report 1

Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials - TAP-Report 2

Kurz: **TAP-1- bzw. TAP-2-Studie**

2. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Pathologic Myopia with Verteporfin: 1-year Results of a Randomized Clinical Trial – VIP-Report No. 1

Kurz: **VIP-1-Studie**

Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Pathologic Myopia: Two year results of a Randomized Clinical Trial – VIP Report No. 3.

Kurz: **VIP-3-Studie**

Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: Two-year Results of a Randomized Clinical Trial Including Lesions With Occult With No Classic Choroidal Neovascularization - Verteporfin In Photodynamic Therapy Report 2

Kurz: **VIP-2-Studie**

7.5.1 Sachstand zu den TAP-1- u. TAP-2-Studien

Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin:

One-year results of 2 randomized clinical trials: TAP report 1. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Archives of Ophthalmology 1999; 117 (10): 1329-45.

Bressler NM.

Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials TAP Report 2 Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol 2001; 119 (2): 198-207

Die TAP-1-Studie lag dem Bundesausschuss bei seinen Beratungen im Jahr 2000 vor. Die Ergebnisse der TAP-2-Studie lagen dem Bundesausschuss zum damaligen Zeitpunkt als unveröffentlichte Daten vor.

Der Bundesausschuss kam zu folgendem Fazit:

„Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen befürwortet grundsätzlich die PDT mit Verteporfin zur Behandlung der altersabhängigen feuchten Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen (CNV), weil überzeugende Behandlungsalternativen fehlen und die Patienten von der Erblindung bedroht sind.“

Da die oben genannte Indikation zur Anwendung der PDT mit Verteporfin in der Augendiagnostik einen schwierigen Untersuchungssachverhalt darstellt, der mit dem etablierten Untersuchungsverfahren der Fluoreszenzangiografie sowohl hinsichtlich der Eingangs- als auch der Folgediagnostik oft nicht zweifelsfrei zu klären ist, empfiehlt der Bundesausschuss das Verfahren zwingend mit stringenten Qualitätssicherungsmaßnahmen zu begleiten.“

Im Rahmen der o.g. Beratungen hat sich der Bundesausschuss auch zu anderen Indikationen, die zum damaligen Zeitpunkt keine Arzneimittelzulassung hatten und somit nicht primäres Beratungsthema waren, wie folgt geäußert:

„Die (bisher unveröffentlichten) Einjahresdaten einer auf zwei Jahre angelegten Studie zur Anwendung der PDT bei Patienten mit neovaskulärer pathologischer Myopie sind nach Überzeugung des Bundesausschusses nicht geeignet, den Nutzen bei dieser Indikation zu belegen. Unter Berücksichtigung des Spontanverlaufes der pathologischen Myopie mit der Möglichkeit einer Verlangsamung oder einem Sistieren der Progression ohne Therapie, werden selbst Zweijahresergebnisse nicht als aussagefähig angesehen, um einen dauerhaften Behandlungserfolg abschätzen zu können. Für die Anwendung der PDT bei pathologischer Myopie sind nach Auffassung des Ausschusses daher längerfristige Nachbeobachtungszeiten erforderlich.

Auch die wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu anderen Indikationen der PDT, die derzeit in klinischen Studien erprobt werden, und die der Ausschuss in seine Beratungen einbezogen hat (Okuläres Histoplasmosesyndrom mit chorioidalen Neovaskularisationen; chorioidale Neovaskularisationen anderer Genese und idiopathische CNV), reichen nicht aus, um den Nutzen der PDT bei diesen Indikationen zu belegen.“

Die aktuellen Beratungen waren nur unter Hinzuziehung der TAP-1- und TAP-2-Studie zielführend möglich, da die VIP-Studien (VIP 1-3), die für die derzeitigen Beratungsthemen relevant sind, stets auf die TAP-Studie verweisen. Zwecks analoger Darstellung wurden deshalb die TAP-Studien (TAP-1 und TAP-2) nochmals in Form einer aktuellen Datenextraktion dargestellt, die im Vergleich zur Beratung von 2000 weiter modifiziert worden ist.

Da die „PDT bei subfovealer überwiegend klassischer chorioidaler Neovaskularisation bei AMD“ bereits in Anlage A aufgenommen wurde, werden die Ergebnisse der TAP-Studie, die zur Aufnahme der PDT in den Leistungskatalog der GKV für diese Indikation geführt haben, nur kurz dargestellt.

Bei der so genannten TAP-Studie handelt es sich um zwei identisch konzipierte, randomisierte, doppelblinde Multicenter-Studien (Phase III), die an 609 Patienten in 22 Zentren in Nordamerika und Europa mit einer altersabhängigen feuchten Makuladegeneration und angiographischem Nachweis einer klassischen Neovaskularisation sowie Visus mindestens 0,1 durchgeführt wurden. Aufgrund des identischen Designs erfolgte die Darstellung der Ergebnisse gemeinsam in den oben genannten Veröffentlichungen.

Diese GCP-konforme, konfirmatorische Studie wollte bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei alterabhängiger feuchter Makuladegeneration einen als klinisch relevant angesehenen Unterschied von 20 % zwischen photodynamischer Therapie mit Verteporfin und Plazebobehandlung

nachweisen. Primärparameter war ein Sehschärfeverlust von weniger als drei Zeilen nach einem Jahr (TAP-1-Studie).

Die Studie konnte in der Gesamtpopulation nur den - statistisch signifikanten - Unterschied von 14,8 % zwischen PDT und Plazebo nachweisen, das eigentliche Studienziel wurde somit nicht erreicht.

Nachfolgend durchgeführte, im Studienplan primär nicht vorgesehene und somit nur explorative Subgruppenanalysen, zeigten bei Patienten mit überwiegend klassischer subfovealer CNV bei AMD einen Unterschied zwischen PDT und Plazebo von 28 %.

Die TAP-2-Studie (24 Monate) ist die GCP-konforme, explorative Follow-up-Studie zu TAP-1. Sie zeigt für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied von 15,3 % ($p < 0,001$) zwischen photodynamischer Therapie mit Verteporfin und Plazebobehandlung. Bei der Subgruppenanalyse bei Patienten mit überwiegend klassischer subfovealer CNV bei AMD fand sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen PDT und Plazebo von 27,8 % ($p < 0,001$).

Trotz dieser nicht konfirmatorischen Daten hat der Hersteller bei der EMEA und FDA für diese Subgruppe (überwiegend klassische subfoveale chorioidale Neovaskularisation) eine Zulassung seines Medikamentes erhalten. Auch für den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen war diese Datenlage ausreichend, um die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin im Jahr 2000 in die Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ aufzunehmen (s.o.). Die Weiterbehandlung zwischen 12 und 24 Monaten zeigte vergleichbare Unterschiede zwischen PDT und Plazebo wie im Zeitraum von Therapiebeginn bis zu 12 Monaten. Aufgrund der Ergebnisse lässt sich eine Fortsetzung der PDT-Behandlung auch zwischen 12 und 24 Monaten begründen.

Die Datenextraktionsbögen der TAP-1- und der TAP-2-Studie finden sich im Anhang 9.13

7.5.2 Auswertung der VIP-1-, VIP-3- und VIP-2-Studien

Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group.

Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report No. 1. Ophthalmology 2001; 108 (5): 841-52.

Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group.

Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in photodynamic therapy report 2. Am J Ophthalmol 2001; 131: 541-60.

Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donato G, Lewis H, Lim JI, Menchini U, Miller JW, Mones JM, Potter MJ, Pournaras C, Reaves A, Rosenfeld P, Schachat AP, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Singerman LJ, Slakter JS, Strong HA, Virgili G, Williams GA.

Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 3. *Ophthalmology* 2003; 110 (4): 667-73.

Die zweite prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie ist die sogenannte VIP-Studie. Aus dem European Public Assessment Report (EPAR) der europäischen Zulassungsbehörde ergibt sich, dass diese Studie unter der Studiennummer BPD OCR 003 PM als gemeinsame Studie zur AMD mit 339 Patienten und zur pathologischen Myopie mit 120 Patienten, also insgesamt 459 Patienten mit subfovealer CNV, die durch diese beiden Erkrankungen bedingt sind, durchgeführt wurde. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Ursache der Erkrankung. Bedingung des Studienprotokolls war eine getrennte Randomisierung und Analyse der Patienten mit pathologischer Myopie und AMD.

Nachfolgend werden zunächst die Ergebnisse bezüglich der hohen Myopie dargestellt:

Die 24-Monatsergebnisse (VIP-1-Studie und VIP-3-Studie) wurden im Rahmen einer ausführlichen Datenextraktion bewertet. Die 36-Monatsergebnisse wurden aufgrund des Publikationstyps (keine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie) nur mittels Kurzauswertung dargestellt.

7.5.2.1 VIP-1-Studie

Die VIP-1-Studie berichtet die 12 Monatsergebnisse einer kontrollierten randomisierten Studie, die die Wirksamkeit der PDT mit Verteporfin bei subfovealer CNV bei pathologischer Myopie (hohe/krankhafte Kurzsichtigkeit) zeigen sollte. Von Februar 1998 bis September 1998 wurden 120 Patienten in diese placebo-kontrollierte Doppelblindstudie in 28 Zentren in Europa und Nordamerika aufgenommen. Es brachten nicht 28 sondern nur 26 Zentren Patienten in die Studie ein. Es findet sich wieder eine 2:1 Randomisierung. Studieneinschlusskriterien waren unter anderem angiographischer Nachweis einer Fluoreszeinleckage durch eine chorioidale Neovaskularisation (CNV) verursacht durch hohe Myopie (in der Studie definiert als Fehlsichtigkeit von mindestens -6,0 Dioptrien oder für hohe Kurzsichtigkeit typische Netzhautveränderungen oder Bulbuslänge von mindestens 26,5mm), die unter das Zentrum der fovealen avaskulären Zone reichte (subfoveale Lage der CNV). Die Läsion konnte klassische CNV ohne okkulte CNV, klassische und okkulte CNV oder okkulte ohne klassische CNV haben. Die CNV sollte mindestens 50 % der gesamten Läsion ausmachen. Bei Studieneinschluss musste die Sehschärfe mindestens 0,2 betragen.

Primäres Zielkriterium war ein Visusverlust -erhoben mittels ETDRS-Tafeln- von Baseline bis 12 Monate von weniger als 8 Buchstaben (annähernd <1,5 Zeilen).

Dieses Outcome-Kriterium wurde abweichend von der Studie bei CNV infolge AMD gewählt, weil aufgrund klinischer Erfahrungen der beteiligten Ophthalmologen erwartet wurde, dass Augen mit subfovealer CNV infolge von hoher Myopie wahrscheinlich weniger Visusverlust erleiden als Augen mit subfovealer CNV infolge AMD. Daten, die diese Annahme belegen, werden nicht erwähnt.

Die Fallzahlschätzung des Primärparameters erfolgte unter der Annahme, dass 50 % der Patienten mit Plazebo und 80 % der Patienten mit Verum weniger als 8 Buchstaben verlieren, mit einem 2-seitigen Signifikanz-Niveau (α) von 0,05 bei der 12-Monatsuntersuchung. Demzufolge wird bei 113 Patienten mit 90 %iger Power ein Unterschied von 30 % zwischen Plazebo und Verteporfin entdeckt. 30 % entspricht nach Ansicht der Autoren einem adäquat klinisch relevanten und unter Studienbedingungen erreichbaren Unterschied. Im Rahmen der Intention-to-treat-Analyse wurden die Patienten in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden. Als Sekundärparameter wurden der Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben (\approx 3 Zeilen) und von weniger als 30 Buchstaben (\approx 6 Zeilen) nach 12 Monaten, die mediane Veränderung der Sehschärfe, die mittlere Veränderung der Kontrastschwelle und Veränderungen in der Fluoreszenzangiographie benannt. Die statistische Analyse erfolgte mittels Baseline-Test auf Homogenität, Outcome-Testung auf Verschiedenheit, Einfluss weiterer Baselinevariablen und „Last-observation-carried-forward“- Methode für fehlende Werte.

120 Patienten (120 Augen) mit subfovealer CNV aufgrund von hoher Myopie und Visus von mindestens 0,2 wurden in 26 der 28 klinischen Zentren behandelt. Alle drei Monate wurden die Patienten nachuntersucht und bei Feststellung einer erneuten Leckage in der Fluoreszenzangiographie wurde eine erneute PDT durchgeführt. 81 Patienten erhielten im Rahmen der 2:1 Randomisierung Verum und 39 Patienten Plazebo. Das Durchschnittsalter betrug in der Verum-Gruppe 51 Jahre und in der Plazebo-Gruppe 46 Jahre. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Prüf- und Kontrollgruppe waren: mehr Frauen in der Verum-Gruppe (70 % Verum, 59 % Plazebo), mehr Läsionen mit Blut in der Plazebo-Gruppe (72,0 % Plazebo, 46,0 % Verum), mittleres Alter in der Verum-Gruppe war höher (51 Jahre Verum, 46 Jahre Plazebo). Keine statistisch signifikanten Unterschiede waren nachweisbar in den erhobenen Parametern Blutdruck, Nahrungsergänzungsmittel, Rauchen, gelesene Buchstaben (Visus, Sehschärfe) im Studienauge, gelesene Buchstaben (Visus, Sehschärfe) im Partnerauge, CNV-Anteil der Gesamtläsion (in%), CNV-Lage, klassischer CNV-Anteil der Gesamtläsion (in%), Nachweis von okkulter CNV, vorherige Laserkoagulation, Läsionsgröße, MPS-Papillenflächen, größte lineare Ausdehnung, Durchmesser von MPS Papillenflächenkreis. 69 Augen (85 %) in der Verum-Gruppe und 31 Augen (79 %) in der Plazebo-Gruppe hatten überwiegend klassische CNV, 12 Augen (15 %) in der Verum-Gruppe und 5 Augen (13 %) in der Plazebo-Gruppe hatten Nachweis von okkulter CNV. Nur 4 CNV Läsionen (5 %) in der Verum-Gruppe und 4 CNV Läsionen in der Plazebo-Gruppe waren mehr als 3 Papillenflächen groß bei der Basisuntersuchung. Bei 98 % der Patienten der Verum-Gruppe und bei 92 % der Patienten der Plazebo-Gruppe konnte ein 12-Monats-Follow-up durchgeführt werden. 1 Patient mit Therapieabbruch, 2 Patienten mit Verteporfin und 3 Patienten mit Plazebo erschienen nicht beim Follow-up und wurden so eingestuft, als ob sie keine erneute Therapie empfangen hätten.

In der Verum-Gruppe wurden durchschnittlich 3,4 Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb von 12 Monaten durchgeführt, in der Plazebo-Gruppe durchschnittlich 3,2 Behandlungen pro Teilnehmer.

72 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 44 % der Patienten in der Plazebo-Gruppe hatten einen Sehschärfeverlust von weniger als 8 Buchstaben (\approx 1,5

Zeilen; Primärparameter) nach einem Jahr. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Es fand sich hinsichtlich des Primärparameters somit ein Unterschied von 28 % mit $p < 0,01$ zwischen Placebo und Verum (mit einem Sehschärfeverlust von weniger als 8 Buchstaben) nach einem Jahr.

Ein Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben (\approx 3 Zeilen; Sekundärparameter) trat bei 87 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 66 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (Differenz 21 %) auf; ein Sehschärfeverlust von weniger als 30 Buchstaben (\approx 6 Zeilen; Sekundärparameter) trat bei 93 % in der Verum- und 92 % in der Placebo-Gruppe (Differenz 1 %) auf. Die Differenz in der medianen Sehschärfe betrug 10 Buchstaben (1 Buchstabe Verbesserung bei Verteporfin, 9 Buchstaben Verschlechterung bei Placebo), die Differenz in der mittleren Kontrastschwelle betrug 1,9 (0,1 Buchstaben Verschlechterung in der Verum-Gruppe und 2 Buchstaben Verschlechterung in der Placebo-Gruppe) Fluoreszenzangiographisch war die Größe der klassischen CNV bei 36 % in der Verum-Gruppe und bei 54 % in der Placebo-Gruppe nach 12 Monaten größer als vor der Therapie. 12 Monate nach Behandlung hatten 35 % in der Verum-Gruppe und 28 % in der Placebo-Gruppe Leckagen der CNV.

Bei 62 % der Verum- und Placebo- Gruppe kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen ohne Berücksichtigung einer Kausalität zur PDT. Im Zusammenhang mit PDT kam es zu Nebenwirkungen wie z.B. Sehstörungen, allergische Reaktion, infusionsbedingte Rückenschmerzen etc. (s. Tabelle 1).

Tab. 2 Nebenwirkungen mit Kausalität zur PDT in den ersten 12 Monaten

Art der klin. relevanten Nebenwirkung	Verum (n=81)	Placebo (n=39)
Sehstörungen	21,0%	21,0%
UE an der Injektionsstelle	7,0%	5,0%
Infusionsbedingte Rückenschmerzen	0,0%	0,0%
Allergische Reaktion	4,0%	3,0%
Photosensible Reaktionen	4,0%	3,0%

Es gab keine schweren Sehverluste oder Netzhautgefäßverschlüsse durch die PDT. In einem Fall (Verum) kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von Dyspnoe und Flush zu Beginn der Infusion. Todesfälle wurden nicht berichtet.

Beanstandungen seitens der Daten- und Sicherheitskommission hinsichtlich der Datenqualität gab es nicht.

Die Autoren der Studie kommen zu dem Schluss, dass es bei Verteporfintherapie zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Chance, die Sehschärfe zu stabilisieren und zu verbessern (Visusverlust < 8 Buchstaben) im Vergleich zu Placebo in dieser Studie kommt, ohne ein klinisch signifikantes Risiko für systemische oder okuläre Schäden. Bei wenigen Patienten fand sich eine Verbesserung der Sehschärfe von mehr als 15 Buchstaben ($\geq \approx$ 3 Zeilen). Eine Sehschärfeverbesserung (Bereich von 0-6 Zeilen) trat bei 32 % in der Verum-Gruppe und 16 % in der Placebo-Gruppe (Differenz 16 %), woraus geschlossen wurde, dass durch die Verteporfintherapie nicht nur die Ausgangssehstärke stabilisiert werden kann, sondern auch eine Chance zur Visusverbesserung besteht. Nach Aussagen der Autoren ändert die „Last-observation-carried-forward“-Analyse nichts an der Aussage der Studie.

Die Autoren empfehlen die Durchführung der PDT mit Verteporfin bei Patienten mit subfovealer CNV verursacht durch hohe Myopie, unabhängig davon, welche Klassifikation die CNV hat.

Zusammenfassung der Auswertung zur VIP-1-Studie

Gegenüber der TAP-Studie wurde die Anzahl der Buchstaben, die als Primärparameter definiert wurden, von 15 auf 8 reduziert, weil angenommen wurde, dass Augen mit subfovealer CNV infolge von hoher Myopie (in der Regel jüngere Patienten) wahrscheinlich weniger Visusverlust erleiden als Augen mit subfovealer CNV infolge AMD (in der Regel ältere Patienten). Diese Annahme ist bisher nicht durch Studiendaten belegbar. Die VIP-Studie war für 24-Monate konzipiert, die statistische Kalkulation bezieht sich aber nur auf einen Zeitraum von 12 Monaten. Nachträgliche Aufschlüsselungen bzgl. Visusgewinn von einigen Buchstaben sind lediglich deskriptiv und waren nicht vorgesehen. Der Einfluss der „Last-observation-carried-forward“-Methode auf das Endergebnis wurde nicht eingehender dokumentiert. Eine differenzierte Auswertung (mit Berücksichtigung der Verteilung der Patienten auf die Zentren) wird in der vorliegenden Publikation nicht berichtet. Bei einer Verteilung von 120 Patienten auf 26 Zentren (durchschnittlich 4,6 Patienten pro Zentrum) sind Confounder nicht auszuschließen.

Fazit:

Die GCP-konforme, konfirmatorische VIP-1-Studie wollte bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei pathologischer Myopie einen als klinisch relevant angesehenen Unterschied von 30 % zwischen photodynamischer Therapie mit Verteporfin und Plazebobehandlung nachweisen. Die Studie konnte für die subfoveale CNV bei pathologischer Myopie einen Unterschied von 28 % zwischen PDT und Plazebo für die ersten 12 Monate nachweisen. Das vorab festgelegte Studienziel eines klinisch relevanten Unterschiedes von 30 % zum Nachweis der Wirksamkeit wurde damit nicht ganz erreicht.

Aufgrund dieser Daten hat der Hersteller bei der EMEA für diese Indikation eine Zulassung seines Medikamentes erhalten. Die Zulassung wurde für die eigentliche Zielpopulation der Studie (Gesamtpopulation) ausgesprochen und nicht wie in der TAP-1-Studie nur für eine Subpopulation.

Der Nutzenbeleg fußt somit auf konfirmatorischen und nicht - wie in der TAP-1-Studie - nur auf explorativen Daten.

Der Datenextraktionsbogen der VIP-1-Studie findet sich im Anhang 9.14.

7.5.2.2 Auswertung der VIP-3-Studie

Die VIP-3-Studie ist die explorative follow-up Studie der VIP-1-Studie. Sie berichtet die 24 Monatsergebnisse der VIP-1-Studie. Studienziel ist die Klärung der Frage: Kann die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) durch pathologische Myopie (hohe Kurzsichtigkeit) das Risiko eines Sehschärfenverlustes verglichen mit Plazebo auch nach zwei Jahren reduzieren? Studiendesign, Prüfinterventionen, Annahmen, Fallzahlschätzung und primäres Outcome-Kriterium wurden in VIP-1 festgelegt, es handelt sich um das Follow-up von VIP-1.

Hinsichtlich des primären Zielkriteriums (Visusverlust von Baseline bis 24 Monate weniger als 8 Buchstaben) wurde explizit darauf hingewiesen, dass einige Monate nach Studienbeginn von der Aufsichtsbehörde gebeten wurde, dass das primäre Outcome-Kriterium „Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben“ sein sollte, so dass es identisch mit dem primären Outcome-Kriterium in den AMD-Studien ist. Die VIP-Study-Group und das Daten- und Sicherheits-Monitoring Komitee waren sich vor Studienbeginn einig, dass das primäre Outcome-Kriterium für wissenschaftliche Präsentationen und Veröffentlichungen Visusverlust von weniger als 8 Buchstaben nach 12 Monaten bleibt. Man hielt das – basierend auf der klinischen Erfahrung der Untersucher – bei Studienbeginn für das geeignetere Outcome-Kriterium. Die Untersucher gingen davon aus, dass der durchschnittliche Visusverlust in Fällen von subfovealer CNV bei pathologischer Myopie wahrscheinlich geringer ist, als in Fällen von subfovealer CNV bei AMD.

Bei 95 % der Patienten der Verum-Gruppe und bei 92 % der Patienten der Placebo-Gruppe konnte ein 24-Monats-Follow-up durchgeführt werden. In der Verum-Gruppe wurde bei 2 Patienten, die am 12-Monats-Follow-up teilgenommen hatten, kein 24-Monats-Follow-up erhoben. In der Placebo-Gruppe wurde bei 36 Patienten ein Follow-up sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten erhoben.

In der Verum-Gruppe wurden durchschnittlich 5,1 Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb von 24 Monaten durchgeführt, in der Placebo-Gruppe durchschnittlich 4,6 Behandlungen pro Teilnehmer.

64 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 49 % der Patienten in der Placebo-Gruppe hatten einen Sehschärfeverlust von weniger als 8 Buchstaben (ca. 1,5 Zeilen; Primärparameter) nach zwei Jahren. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Es fand sich hinsichtlich des Primärparameters somit ein Unterschied von 15 % mit $p=0,11$ zwischen Placebo und Verum (mit einem Sehschärfeverlust von weniger als 8 Buchstaben) nach zwei Jahren.

Für die Verum-Gruppe gab es wenig Änderung in der Anzahl der Augen, die mindestens 8 Buchstaben verloren bei jeder 3-Monats-Untersuchung im Vergleich zur Basisuntersuchung zwischen der 6-Monats- und der 24-Monatsuntersuchung. Für die Placebo-Gruppe gab es hier eine größere Variabilität.

Die Differenz in der medianen Sehschärfe betrug 1,8 Buchstaben (0,2 Buchstaben Verbesserung bei Verum, 1,6 Buchstaben Verschlechterung bei Placebo).

Zudem fand sich ein Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben (ca. 3 Zeilen; Sekundärparameter) bei ca. 79 % der Patienten in der Verum-Gruppe und ca. 72 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (Differenz 7 %). Ein Sehschärfeverlust von weniger als 30 Buchstaben (ca. 6 Zeilen; Sekundärparameter) trat auf bei ca. 89 % der Patienten in der Verum-Gruppe und ca. 92 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (Differenz 3 %). Der Kontrastschwellscore konnte bei der Baseline-Untersuchung für 8 Patienten der Verum- und 5 Patienten der Placebo-Gruppe nicht erhoben werden. Für die übrigen Teilnehmer war die Änderung im Kontrastschwellscore in der Verum-Gruppe stabil und in der Placebo-Gruppe geringfügig schlechter.

Bei 6 Patienten der Verum- und bei 2 Patienten der Placebo-Gruppe konnten nach 24 Monaten die Angiographiebilder nicht eingestuft werden. Nach Aus-

schluss dieser Patienten war fluoreszenzangiographisch die Progression der klassischen CNV über die Läsionsgrenzen bei der Baseline-Untersuchung hinaus in der Verum-Gruppe kleiner als in der Plazebo-Gruppe nach 24 Monaten. Der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.

Bei 73 % der Verum- und 69 % der Plazebo- Gruppe kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen ohne Berücksichtigung einer Kausalität zur PDT. Im Zusammenhang mit PDT kam es zu Nebenwirkungen wie z.B. Sehstörungen, allergischen Reaktionen, infusionsbedingten Rückenschmerzen etc. (s. Tabelle 2).

Tab. 3 Nebenwirkungen mit Kausalität zur PDT in den zweiten 12 Monaten

Art der klin. relevanten Nebenwirkung	Verum (n=81)	Placebo (n=39)
Sehstörungen	23,0%	21,0%
UE an der Injektionsstelle	10,0%	5,0%
Infusionsbedingte Rückenschmerzen	1,0%	0,0%
Allergische Reaktion	4,0%	5,0%
Photosensible Reaktionen	4,0%	3,0%

Es gab keine Netzhautgefäßverschlüsse durch die PDT und keine Fälle von schwerem Sehschärfeverlust innerhalb der ersten sieben Tage nach PDT in den zweiten 12 Monaten. Weitere Therapieabbrüche waren in den zweiten 12 Monaten nicht zu verzeichnen. Todesfälle wurden nicht berichtet.

Beanstandungen seitens der Daten- und Sicherheitskommission hinsichtlich der Datenqualität gab es nicht.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Verteporfintherapie bei subfovealer CNV, verursacht durch hohe Myopie, einen Benefit zeigt, auch wenn dieser nicht statistisch signifikant ist. Sie empfehlen die Durchführung der PDT mit Verteporfin bei Patienten mit subfovealer CNV verursacht durch hohe Myopie, unabhängig davon, welche Klassifikation die CNV hat.

Zusammenfassung der Auswertung zur VIP-3-Studie

Die bereits für die VIP-1-Studie aufgeführten Punkte sind analog auf die VIP-3-Studie übertragbar. Die Fallzahlplanung bezieht sich nur auf 12 Monate. Die Verum-Gruppe musste in den zwei Jahren im Durchschnitt häufiger behandelt werden als die Plazebo-Gruppe.

Fazit:

Die VIP-3-Studie ist die GCP-konforme, explorative follow-up Studie der VIP-1-Studie. Sie zeigt bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei pathologischer Myopie einen statistisch nicht signifikanten Unterschied von 15 % ($p=0,11$) zwischen photodynamischer Therapie mit Verteporfin und Plazebobehandlung. Die Weiterbehandlung zwischen 12 und 24 Monaten zeigte somit einen deutlich geringeren Unterschied zwischen PDT und Plazebo, der weit unter dem als klinisch relevant angesehenen Unterschied von 30 % liegt.

Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich eine Fortsetzung der PDT-Behandlung zwischen 12 und 24 Monaten auch unter Berücksichtigung der von den Autoren diskutierten Aspekte nicht begründen.

Der mögliche Nutzen der PDT-Behandlung zwischen Behandlungsbeginn und 12 Monaten bleibt davon unberührt.

Die Medikamentenzulassung wurde - in Kenntnis dieser Daten - seitens der EMEA nicht auf einen bestimmten Behandlungszeitraum für einen Behandlungszyklus pro Auge beschränkt.

Der Datenextraktionsbogen der VIP-3-Studie findet sich im Anhang 9.14.

7.5.2.3 Auswertung VIP-2-Studie

Die VIP-2-Studie berichtet über die 12- und 24- Monatsergebnisse einer kontrollierten randomisierten Studie, die die Wirksamkeit der PDT mit Verteporfin bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) durch altersbedingte Makuladegeneration (AMD) mit okkulten Läsionen ohne klassischen Anteil mit Visus $\geq 0,2$ und kürzlicher Krankheitsprogression oder mit klassischem Anteil und Visus $\geq 0,5$ zeigen sollte. Von März 1998 bis September 1998 wurden 339 Patienten in diese placebokontrollierte Doppelblindstudie in 28 Zentren in Europa und Nordamerika aufgenommen. Es findet sich wieder eine 2:1 Randomisierung. Studieneinschlusskriterien waren unter anderem angiographischer Nachweis einer Fluoreszeinleckage durch eine chorioidale Neovaskularisation (CNV) verursacht durch AMD, die unter das Zentrum der fovealen avaskulären Zone reichte (subfoveale Lage der CNV). Es wurden zwei verschiedene Läsionsarten in der Studie unterschieden: Die Läsion konnte

1. eine okkulte CNV ohne Nachweis klassischer Anteile mit bestkorrigierter Sehschärfe von mindestens 50 (Snellen Äquivalent annähernd 20/100 = 0,2) und nachgewiesener Verschlechterung haben. Diese Verschlechterung wurde definiert als Hämorrhagie durch CNV bei der Baselineuntersuchung, kürzliches Fortschreiten der Krankheit wegen Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate (visuell: Verlust von mindestens 5 Buchstaben bzw. einer Zeile oder anatomisch: Zunahme der Läsion um mindestens 10 %).
2. einen Nachweis von CNV mit klassischem Anteil mit bestkorrigierter Sehschärfe von mindestens 70 (entspricht einem Snellen Äquivalent von $\geq 20/40$ bzw. $\geq 0,5$) haben.

Die CNV sollte mindestens 50 % der gesamten Läsion ausmachen.

Primäres Zielkriterium war ein Visusverlust -erhoben mittels ETDRS-Tafeln- von Baseline bis 12 Monate von weniger als 15 Buchstaben (annähernd 3 Zeilen).

Die Fallzahlschätzung des Primärparameters erfolgte unter der Annahme, dass 60 % der Patienten mit Placebo und 80 % der Patienten mit Verum weniger als 15 Buchstaben verlieren, mit einem 2-seitigen Signifikanz-Niveau (α) von 0,05 und einem 7 % Drop - out bei der 12- Monatsuntersuchung. Demzufolge wird bei 290 Patienten mit 90 %iger Power ein Unterschied von 20 % zwischen Placebo und Verteporfin entdeckt. 20 % entspricht nach Ansicht der Autoren einem adäquat klinisch relevanten und unter Studienbedingungen erreichbaren Unterschied. In dem Monat, in dem die Zielgröße von 290 Patienten erreicht wurde, wurden bis Ende dieses Monats weitere Patienten in die Studie aufgenommen, so dass 49 Patienten mehr als geplant (zusätzlich) in die Studie aufgenommen wurden. Im Rahmen der Intention-to-treat-Analyse wurden die Patienten in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden. Als Sekundärparameter wurden der Visusverlust von weniger als 30 Buchstaben (≈ 6 Zeilen), die mediane Veränderung der Sehschärfe, die mittlere Veränderung der Kontrastschwelle

und Veränderungen in der Fluoreszenzangiographie benannt. Die statistische Analyse erfolgte mittels Baseline-Test auf Homogenität, Outcome-Testung auf Verschiedenheit, Einfluss weiterer Baselinevariablen und „Last-observation-carried-forward“-Methode für fehlende Werte.

339 Patienten (339 Augen) mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) durch altersbedingte Makuladegeneration (AMD) mit okkultem Anteil und kürzlicher Krankheitsprogression sowie Visus $\geq 0,2$ oder mit klassischem Anteil und Visus $\geq 0,5$ wurden in 28 klinischen Zentren behandelt. Alle drei Monate wurden die Patienten nachuntersucht und bei Feststellung einer erneuten Leckage in der Fluoreszenzangiographie wurde eine erneute PDT durchgeführt. 225 Patienten erhielten im Rahmen der 2:1 Randomisierung PDT mit Verum und 114 Patienten PDT mit Placebo. 166 der Verumpatienten (74 %) hatten einen Nachweis von okkulter CNV ohne klassischen Anteil. 92 der Placebopatienten (81 %) hatten einen Nachweis von okkulter CNV ohne klassischen Anteil. Das Durchschnittsalter betrug in der Verum-Gruppe 75 Jahre und in der Placebo-Gruppe 74 Jahre. Keine statistisch signifikanten Unterschiede waren nachweisbar in den erhobenen Parametern Geschlecht, Alter, Bluthochdruck, Nahrungsergänzungsmittel, gelesene Buchstaben (Visus, Sehschärfe) im Studienauge, gelesene Buchstaben (Visus, Sehschärfe) im Partnerauge, CNV-Anteil der Gesamtläsion (%), CNV-Lage, klassischer CNV-Anteil der Gesamtläsion (%), Nachweis von okkulter CNV, CNV-Ursache, vorherige Laserkoagulation, Läsion mit Blut, Läsionsgröße, MPS-Papillenflächen, größte lineare Ausdehnung, Durchmesser von MPS Papillenflächenkreis.

Bei 93 % der Patienten der Verum-Gruppe und bei 91 % der Patienten der Placebo-Gruppe konnte ein 12-Monats-Follow-up durchgeführt werden. Bei 86 % der Patienten der Verum-Gruppe und bei 87 % der Patienten der Placebo-Gruppe konnte ein 24-Monats-Follow-up durchgeführt werden.

In der Verum-Gruppe wurden bei Patienten mit okkulter CNV ohne klassischen Anteil durchschnittlich 3,1 Behandlungen pro Patient innerhalb der ersten 12 Monate und 1,8 Behandlungen innerhalb der zweiten 12 Monate durchgeführt, in der Placebo-Gruppe wurden bei Patienten mit okkulter CNV ohne klassischen Anteil durchschnittlich 3,5 Behandlungen pro Patient innerhalb der ersten 12 Monate und 2,4 Behandlungen innerhalb der zweiten 12 Monate durchgeführt.

49 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 46 % der Patienten in der Placebo-Gruppe hatten einen Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben (≈ 3 Zeilen; Primärparameter) nach einem Jahr. Es fand sich hinsichtlich des Primärparameters ein Unterschied von 3 % mit $p=0,52$ zwischen Placebo und Verum (mit einem Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben) nach einem Jahr. Dieser Unterschied war nach 12 Monaten nicht statistisch signifikant.

46 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 33 % der Patienten in der Placebo-Gruppe hatten einen Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben (≈ 3 Zeilen; Primärparameter) nach zwei Jahren. Es fand sich hinsichtlich des Primärparameters ein Unterschied von 13 % mit $p=0,023$ zwischen Placebo und Verum (mit einem Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben) nach zwei Jahren. Dieser Unterschied war nach 24 Monaten statistisch signifikant.

Ein Sehschärfeverlust von weniger als 30 Buchstaben (\approx 6 Zeilen; Sekundärparameter) trat bei 70 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 53 % der Patienten in der Plazebo-Gruppe (Differenz 17 % mit $p=0,001$) nach zwei Jahren auf.

Bei explorativen Subgruppenanalysen, die a priori geplant waren, fanden sich folgende Ergebnisse:

Bei Patienten mit okkulten CNV ohne klassischen Anteil (166 Verum/ 92 Plazebo) trat nach zwei Jahren ein Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben (\approx 3 Zeilen; Sekundärparameter) bei 45 % in der Verum-Gruppe und bei 32 % in der Plazebo-Gruppe (Differenz 13 % mit $p=0,032$) auf.

Bei Patienten mit „okkulten CNV ohne klassischen Anteil bei entweder kleiner Läsion (\leq 4 Papillenflächen) oder schlechter Sehschärfe ($<$ 65 Buchstaben/Snellen Äquivalent annähernd $20/50^{-1}$ oder schlechter, entspricht $\leq 0,4p$)“ (123 Verum/ 64 Plazebo) trat nach zwei Jahren ein Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben (\approx 3 Zeilen; Sekundärparameter) bei 51 % in der Verum-Gruppe und bei 25 % in der Plazebo-Gruppe (Differenz 26 % mit $p<0,001$) auf.

Bei Patienten mit „okkulten CNV ohne klassischen Anteil bei größerer Läsion ($>$ 4 Papillenflächen) und besserer Sehschärfe (\geq 65 Buchstaben/Snellen Äquivalent annähernd $20/50$ oder besser)“ (43 Verum/ 27 Plazebo) trat nach zwei Jahren ein Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben (\approx 3 Zeilen; Sekundärparameter) bei 28 % in der Verum-Gruppe und bei 48 % in der Plazebo-Gruppe (Differenz 20 % mit $p=0,09$) auf. Hier ist der Unterschied von 20 % zwischen Plazebo und Verum zu Gunsten der Plazebo-Gruppe.

Die Differenz in der medianen Sehschärfe bei Patienten mit okkulter CNV ohne klassischen Anteil nach zwei Jahren betrug 9 Buchstaben mit Vorteil von Verum gegenüber Plazebo (17 Buchstaben Verschlechterung bei Verum, 26 Buchstaben Verschlechterung bei Plazebo), die Differenz in der mittleren Kontrastschwelle betrug bzgl. Verlust von mindestens 9 Buchstaben 14 % zu Gunsten der Verumgruppe.

Fluoreszenzangiographisch hatten bei okkulter CNV ohne klassischen Anteil Plazebo behandelte Patienten ca. 2,5 mal häufiger Läsionen >9 Papillenflächen als mit Verum behandelte Patienten nach 12 Monaten und 24 Monaten. In der Gruppe von Patienten mit okkulter CNV ohne klassischen Anteil entwickelten 49 Patienten (30 %) der Verumgruppe verglichen mit 39 Patienten (42 %) der Plazebogruppe nach 12 Monaten angiographisch klassischen CNV-Anteil; 45 Patienten (27 %) der Verumgruppe verglichen mit 45 Patienten (49 %) der Plazebogruppe nach 24 Monaten angiographisch klassischen CNV-Anteil. 91 Patienten von 166 Patienten (55 %) der Verumgruppe verglichen mit 67 Patienten von 92 Patienten (73 %) der Plazebogruppe entwickelten nach 12 Monaten eine Progression der okkulten CNV. 77 Patienten von 166 Patienten (46 %) der Verumgruppe verglichen mit 52 Patienten von 92 Patienten (57 %) der Plazebogruppe entwickelten nach 24 Monaten eine Progression der okkulten CNV.

Für Patienten mit überwiegend klassischer CNV bei der Baseline-Untersuchung (16 Verum/ 3 Plazebo) fand sich ein Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben bei 38 % in der Verum-Gruppe und 0 % in der Plazebo-Gruppe (Differenz 38 %).

Für Patienten mit minimal klassischer CNV bei der Baseline-Untersuchung (38 Verum/ 18 Plazebo) fand sich ein Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben bei 50 % in der Verum-Gruppe und 44 % in der Plazebo-Gruppe (Differenz 6 %).

Bei 89 % der Verum- und 83 % der Plazebo- Gruppe kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen ohne Berücksichtigung einer Kausalität zur PDT. Im Zusammenhang mit PDT kam es zu Nebenwirkungen wie z.B. Sehstörungen, allergische Reaktion, infusionsbedingte Rückenschmerzen etc. (s. Tabelle 3).

Tab. 4 Nebenwirkungen mit Kausalität zur PDT in den ersten 12 Monaten

Art der klin. relevanten Nebenwirkung	Verum (n=225)	Placebo (n=114)
schwerer Sehschärfenabfall innerhalb 7 Tage	4,4%	0,0%
Sehstörungen	42,0%	23,0%
UE an der Injektionsstelle	8,0%	5,0%
Infusionsbedingte Rückenschmerzen	2,2%	0,0%
Allergische Reaktion	1,0%	3,0%
Photosensible Reaktionen	<1%	1,0%

In 10 Fällen (8 Patienten mit rein okkulten CNV und 2 Patienten mit klassischen Anteilen, weitere Zuordnung von Charakteristika innerhalb der Subgruppen nicht ersichtlich) hatten die Patienten innerhalb von 7 Tagen einen Sehschärfenverlust von mindestens 20 Buchstaben. In 8 Fällen kam es zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. In 9 Fällen traten die Nebenwirkungen nach der ersten Behandlung auf, in einem Fall nach der zweiten Behandlung. In einem Fall entwickelte sich deutliche subretinale Flüssigkeit mit chorioidaler Hypofluoreszenz, in 3 Fällen subretinale Pigmentepithelblutung und in 6 Fällen gab es keine offensichtliche Ursache. Es fanden sich insgesamt 7 Todesfälle (4 (1,8 %) Verum und 3 (2,6 %) Plazebo). Alle waren ohne Korrelation zur PDT. Beanstandungen seitens der Daten- und Sicherheitskommission hinsichtlich der Datenqualität gab es nicht.

Die Autoren der Studie kommen zu dem Schluss, dass es in dieser Studie nach 24 Monaten bei Verteporfintherapie eine statistisch signifikante Minderung des Risikos eines Sehschärfenverlustes im Vergleich zu Plazebo gab. Nach 12 Monaten fand sich keine statistische Signifikanz.

Patienten mit großer Läsion (>4 Papillenflächen) und guter Sehschärfe (> 65 Buchstaben/ Snellen Äquivalent annähernd 20/50 ($\geq 0,4$)) können unter Umständen einen schlechteren Verlauf haben. Dies ist mit Vorsicht zu betrachten (geringe Fallzahl, explorative Analyse).

Nach Aussagen der Autoren ändert die „Last-observation-carried-forward“-Analyse nichts an der Aussage der Studie.

Die Autoren empfehlen die Durchführung der PDT mit Verteporfin bei Patienten mit okkulten subfovealen CNV ohne klassischen Anteil verursacht durch AMD mit plötzlicher Krankheitsverschlechterung besonders bei kleineren Läsionen (≤ 4 Papillenflächen) oder schlechterer Sehschärfe (Visus ca. 0,4).

Zusammenfassung der Auswertung zur VIP-2-Studie

Trotz dieser nicht konfirmatorischen Daten hat der Hersteller bei der EMEA und der FDA für die Subgruppe okkulte CNV ohne klassischen Anteil mit kürzlicher Krankheitsprogression eine Zulassung seines Medikamentes erhalten. Die Ver-

öffentlichung der 12 Monatsergebnisse war geplant, wurde aber nicht separat publiziert (keine statistische Signifikanz nach 12 Monaten). Der Einfluss der „Last-observation-carried-forward“- Methode auf das Endergebnis wurde nicht eingehender dokumentiert.

Es fand sich in dieser Studie in der Gruppe der mit Verteporfin behandelten Patienten ein Sehverlust von mindestens 20 Buchstaben innerhalb von 7 Tagen in deutlich größerem Umfang als in der TAP-Studie (mit 4,4 % deutlich höher im Vergleich zu TAP-Studien mit <1 %).

Fazit:

Die GCP-konforme, confirmatorische VIP-2-Studie wollte bei Patienten die aufgrund einer AMD entweder

1. eine subfoveale okkulte CNV ohne klassischen Anteil, mit Visus $\geq 0,2$ und kürzlicher Krankheitsprogression

oder

2. Nachweis von klassischen Anteilen mit Visus $\geq 0,5$ aufwiesen,

einen als klinisch relevant angesehenen Unterschied von 20 % zwischen PDT mit Verteporfin und Plazebo nachweisen. Die Studie konnte in der Gesamtpopulation nach einem Jahr einen statistisch nicht signifikanten Unterschied von nur 3 % ($p=0,52$) und nach zwei Jahren einen statistisch signifikanten Unterschied von nur 13 % ($p=0,023$) zwischen PDT mit Verum und Plazebo nachweisen. Bei den Läsionen mit okkulten CNV ohne klassischen Anteil (s. 1.) konnte nach einem Jahr ein statistisch nicht signifikanter Unterschied von nur 4 % und nach zwei Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied von nur 13 % ($p=0,032$) zwischen PDT mit Verum und Plazebo nachgewiesen werden. Das vorab festgelegte Studienziel eines klinisch relevanten Unterschiedes von 20 % zum Nachweis der Wirksamkeit wurde damit nicht erreicht. In einer weiteren Analyse der Patienten mit okkulten CNV ohne klassischen Anteil wurde für Patienten mit großer Läsion und guter Sehschärfe ein Unterschied von 20 % zu Ungunsten der PDT-Behandlung mit Verteporfin festgestellt. Trotz dieser nicht confirmatorischen Daten hat der Hersteller bei der EMEA und der FDA für die Gruppe der okkulten CNV ohne klassischen Anteil mit kürzlicher Krankheitsprogression (siehe 1.) eine Zulassung seines Medikamentes erhalten. Trotz deutlicher Hinweise auf eine Schädigung für Patienten mit guter Sehschärfe und großer Läsion wurde eine Einschränkung der Zulassung seitens der EMEA nicht vorgenommen.

Für die Läsionen mit Nachweis von klassischem Anteil (siehe 2.) erfolgte dagegen für die Gruppe mit subfovealer minimal klassischer CNV keine Zulassung durch die EMEA, sie ist daher nicht Gegenstand der Beratungen. Für die ebenfalls enthaltene Gruppe mit subfovealer überwiegend klassischer CNV besteht bereits seit 2000 eine Zuweisung zur Anlage A der BUB-Richtlinien.

Der Datenextraktionsbogen der VIP-2-Studie findet sich im Anhang 9.14.

7.5.3 Bewertung der 3-Jahres-Ergebnisse von VIP für die Indikation „hohe Myopie“

Die folgenden Publikationen, die sich offensichtlich auf eine follow-up Untersuchung des Patientenkollektivs der VIP-Studie zur hohen Myopie mit dem gleichen Beobachtungszeitraum beziehen, werden zusammenfassend dargestellt. In den verschiedenen Publikationen werden jeweils nur einzelne Teilaspekte dargestellt, die erst bei Kenntnis aller drei Publikationen ansatzweise nachzuvollziehen sind.

Soubrane et al.,

Five-year results of Verteporfin Photodynamic Therapie in Pathologic Myopia: Third Year of an Open-Label Extension of the VIP Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: E-Abstract 2277. 2004 ARVO.

Cimberle M.,

Results stable in 3-year extension of VIP trial for pathologic myopia Visual acuity and contrast sensitivity remained stable over the 36-month follow-up. No additional safety concerns were identified. Ocul-Surg-News (Int-Ed) 2003; 20/24 33.

Bandello F et al.,

Verteporfin in Photodynamic Therapy: report no. 5.

Methodik

Gegenstand der drei Publikationen sind die 3-Jahres-Ergebnisse der VIP-Studie für die Indikation pathologische Myopie. Es handelt sich um eine Extensionsstudie der VIP-Studie, die für einen selektierten Teil der Studienteilnehmer aus der VIP 3-Studie für den Zeitraum 24-36 Monate nach Start der VIP-Studie Sehschärfe, Kontrastsehen und Sicherheit evaluieren sollte. Geplant war die Extensions-Studie für die Indikation hohe Myopie offensichtlich für den Zeitraum 24-60 Monate nach Start der VIP-Studie, Ergebnisse werden aber nur für den Zeitraum 24-36 Monate berichtet. Eingeschlossen wurden 96 der 120 Patienten aus der VIP 3-Studie, bei denen man annahm, dass die Verteporfintherapie wahrscheinlich das CNV bedingte Risiko eines weiteren Visusverlustes reduzieren würde. Von den 96 eingeschlossenen Patienten haben 67 Patienten im Rahmen der ursprünglichen VIP-Studie Verteporfin und 29 Plazebo erhalten. In den 12 Monaten nach Beendigung der VIP 3-Studie erhielten alle Studienteilnehmer PDT im Rahmen der Extensionsstudie für den Zeitraum 24-36 Monate mit Verum (Verteporfin), unabhängig davon, ob sie während der ursprünglichen VIP-Studie mit Verum oder Plazebo behandelt wurden. Die durchschnittliche Anzahl an Behandlungen betrug für die 67 Patienten, die im Rahmen der ursprünglichen VIP-Studie Verteporfin erhalten haben, 0,4 PDT-Behandlungen für den Behandlungszeitraum 24-36 Monate. So haben nur 13 Patienten einmal und nur 8 Patienten zweimal im beschriebenen Behandlungszeitraum, 24-36 Monate, PDT erhalten haben. Bei 5 Patienten wurde auch das 2. Auge mitbehandelt. Nur bei 59 Patienten, die offensichtlich alle seit Start der VIP-Studie mit Verum über den gesamten Zeitraum von 36 Monaten behandelt worden sind, wurde eine 36-Monatsuntersuchung durchgeführt.

Ergebnisse

Soubrane et al.: Diese Publikation entspricht formal einem „Kongreß-Abstract“. Im Median verbesserte sich die Sehschärfe von der Basisuntersuchung im Rahmen der VIP-Studie bis zum Zeitpunkt 36 Monate.

Cimberle: Diese Publikation entspricht formal einem „Interview“. Für den Behandlungszeitraum 24-36 Monate blieb die Sehschärfe bei 73 % der Patienten stabil. Wenige Patienten haben Sehschärfe verloren, bei 2 % der Patienten hat die Sehschärfe zugenommen. Ein Visusverlust von mindestens 15 Buchstaben bzw. 3 Zeilen war nur bei drei Patienten unterschiedlich nach 36 Monaten im Vergleich zu 24 Monaten. Photosensitivitäts –Reaktionen und Sehstörungen traten im Behandlungszeitraum 24-36 Monate in 16 % auf. Keine zusätzlichen Komplikationen zwischen 24 und 36 Monaten.

Bandello et al.: Diese Publikation entspricht formal einem „Letter“. Es traten keine zusätzlichen Komplikationen zwischen 24 und 36 Monaten auf. Die folgende Tabelle zum Visusverlauf wurde durch die AG mittels der in der Publikation berichteten Zahlenangaben aus Gründen der Übersichtlichkeit erstellt:

Tab. 5 Angaben zum Visusverlauf aus den Zahlenangaben der Publikation

	Visus-Differenz von 0 bis 24 Monate		Visus-Differenz von 0 bis 36 Monate	
	Anzahl Patienten	Angaben in %	Anzahl Patienten	Angaben in %
Verlust > 1,5 Zeilen	24	36%	19	32%
Verlust > 3,0 Zeilen	13	19%	13	22%
Verlust > 6,0 Zeilen	7	10%	4	7%
Gewinn > 1,0 Zeilen	25	37%	23	39%
Summe	69	102%	59	100%

Fazit der Autoren

Zusammenfassend fanden sich im Zeitraum 24-36 Monate keine wesentlichen Veränderungen im Vergleich zum Ende der VIP-Studie nach 24 Monaten.

Fazit der Auswertung

Die Langzeitergebnisse (Monat 24-36) der PDT mit Verteporfin bei subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei pathologischer Myopie werden von drei verschiedenen Autoren in unterschiedlichen Publikationen dargestellt. Bei den Publikationen handelt es sich um einen Letter, eine Kongressmitteilung und ein Interview. Alle beziehen sich offensichtlich auf dasselbe Patientenkollektiv. Bei den Patienten handelt es sich um selektierte Patienten der VIP3-Studie. Diese Langzeitergebnisse stellen eine Folgebeobachtung der VIP3-Studie dar. Alle Patienten erhielten eine PDT mit Verteporfin. Es gab keine Kontrollgruppe. Ergebnisse werden nicht für alle Patienten berichtet. Das gewählte Design ist für einen Wirksamkeitsnachweis nicht geeignet, die Ergebnisse können daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Die angekündigten Fünf-Jahres-Ergebnisse sind bisher nicht publiziert worden.

7.5.4 Kurzauswertungen

Die - gemäß den in Kapitel 5.1 genannten Kriterien - relevanten Fundstellen ergaben in der Auswertung die folgenden Ergebnisse für Kurzauswertungen:

Arnold JJ, Blinder KJ, Bressler NM, Bressler SB, Burdan A, Haynes L, Lim JI, Miller JW, Potter MJ, Reaves A, Rosenfeld PJ, Sickenberg M, Slakter JS, Soubrane G, Strong HA, Stur M.

Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin: case reports from randomized clinical trials-TAP and VIP report no. 3. *Am J Ophthalmol* 2004; 137 (4): 683-96.

Fazit der Auswertung: Diese retrospektive Subgruppenanalyse sucht nach Ursachen für akuten schweren Visusverlust nach PDT bei den Teilnehmern der TAP und VIP-Studie. Von 15 schweren Sehschärfenverlusten wird auf 14 eingegangen – 0,7 % der TAP-Patienten (3/402) und 4,4 % (10/225) der VIP-Patienten erlitten einen schweren Sehschärfenverlust; 11 davon nach Erst-PDT. Der schwere Visusverlust ist, nach Meinung der Autoren, ein seltenes Ereignis – das Risiko dabei übersteige nicht den Nutzen der Therapie. Die Patienten müssen über das Risiko aufgeklärt werden – die Auswerter schließen sich diesbezüglich der Meinung der Autoren an.

Axer-Siegel R, Ehrlich R, Rosenblatt I, Kramer M, Priel E, Yassur Y, Weinberger D. Photodynamic therapy for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004; 122 (4): 453-9

Fazit der Auswertung: Diese, wahrscheinlich retrospektive unkontrollierte Fallserie untersucht das Outcome bei Sehvermögen und in der Fluoreszenzangiographie bei Patienten mit okkulter CNV mit PED (=Pigmentepithelabhebung) bei PDT-behandelter AMD. 34 Augen (30 Patienten) mit durchschnittl. 4 PDT wurden über 19 Monate nachkontrolliert – 19 (= 54 %) verloren 3 oder mehr Snellen-Zeilen, 7 (= 21 %) verloren 1 – 2 Zeilen, 6 (18 %) blieben stabil, 2 Augen (= 6 %) gewannen 1 – 2 Zeilen. In 5 Augen trat eine subretinale Hämorrhagie auf, in 4 Augen ein retinal pigment epithelium tear; bei 4 Augen konnten in der ICG-Angiographie chorio-retinale Anastomosen nachgewiesen werden.

Die Autoren schätzen den Nutzen der PDT bei CNV mit PED als fragwürdig ein – die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.

Bandello F, Lanzetta P, Battaglia PM, Roman-Pognuz D, Saviano S, Ravalico G. Photodynamic therapy of subfoveal recurrences after laser photocoagulation of extrafoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241 (7): 567-70

Fazit der Auswertung: Diese retrospektive Fallkontroll-Studie untersucht Patienten mit subfovealer CNV infolge path. Myopie als Rezidiv nach Argon-Laserkoagulation einer extrafovealen CNV. Es werden 25 Patienten mit Rezidiv bei Z.n. Argon-Laserkoagulation eingeschlossen, 12 erhalten PDT, 13 erhalten keine PDT (Kontrollgruppe). Als Endpunkte werden Visus und angiographisches Bild festgelegt.

Die Ergebnisse nach 12 Monaten zeigten für die PDT-Gruppe im Durchschnitt ein Visusgewinn von 2 Zeilen, bei der Kontrollgruppe dagegen ein Visusverlust von einer Zeile.

Fazit der Autoren: Die Ergebnisse rechtfertigen die Durchführung einer prospektiven randomisierten Studie.

Die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.

Barnes RM, Gee L, Taylor S, Briggs MC, Harding SP.

Outcomes in verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularisation - 'beyond the TAP study'. Eye (Basingstoke) 2004; 18 (8): 809-13.

Fazit der Auswertung: Diese prospektive, nicht kontrollierte extendierte Fallserie prüft die klin. Wirksamkeit der PDT bei 170 Augen von 159 Patienten mit sub- und juxtafoveolärer CNV bei unterschiedlichen Grunderkrankungen; die Nachbeobachtungszeit beträgt 12 Monate.

Die Ergebnisse werden meist gesammelt dargestellt; 73 % der Patienten sprechen auf PDT an mit Verlangsamung des Sehschärfenverlustes (im Vergleich zum Spontanverlauf); bei den myopen Patienten (9) wird eine Besserung der Sehschärfe um 2 Buchstaben beschrieben; bei rein klassischer CNV bei AMD eine Visusverschlechterung um 11 Buchstaben, bei überwiegend klassischer CNV bei AMD eine Visusverschlechterung um 4 Buchstaben.

Die Autoren schildern die Ergebnisse als vergleichbar mit denen der TAP-Studie; betreffend der subfovealen CNV bei Myopie verspricht die frühzeitige Indikationsstellung zur PDT gute (Kurzzeit-) Ergebnisse.

Die Auswerter erkennen keine zusätzlichen, neuen Aussagen, da die Studie keine Kontrollgruppe beinhaltete, die Indikationen gemischt waren (deshalb teilweise kleine Fallzahlen) und die Ergebnisse meist kumuliert und nicht für jede Indikation separat und detailliert ausgeführt werden.

Borodoker N, Spaide RF, Maranan L, Murray J, Freund KB, Slakter JS, Sorenson JA, Y-annuzzi LA, Guyer DR, Fisher YL.

Verteporfin infusion-associated pain. Am J Ophthalmol 2002; 133 (2): 211-4.

Fazit der Auswertung: Diese prospektive nicht randomisierte, kontrollierte klinische Studie untersucht den Einfluß der Hydratation von Patienten auf die Inzidenz von Verteporfin-Infusions – assoziierten Rückenschmerzen bei 250 konsekutiven Patienten, die wegen einer subfovealen CNV bei AMD eine PDT erhielten. 125 erhielten 30 Minuten vor der Infusion 500 ml Wasser per os und danach eine PDT, 125 eine PDT ohne vorherige Hydratation. In 9,6 % traten in beiden Gruppen während der Infusion Beschwerden auf (Rückenschmerzen und andere), die am Ende der Infusion verschwanden. Diese Zahlen sind deutlich höher als die in der TAP-Studie genannten.

Die Autoren stellen fest, dass die Hydratation des Patienten vor Durchführung der PDT die Inzidenz von Rückenschmerzen während der Infusion nicht verringert.

Die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.

Bressler NM.

Verteporfin therapy in Age-related Macular Degeneration (VAM): An open-label multicenter photodynamic therapy study of 4,435 patients. Retina 2004; 24 (4): 512-20.

Fazit der Auswertung: Diese prospektive Multizenter-Studie zur Erhebung der Sicherheit wertete überwiegend Patienten nach der Behandlung einer klassischen subfovealen CNV bei AMD aus. Es wurden 4.435 Patienten aus 222 Zentren eingeschlossen, von denen 4.051 ausgewertet werden konnten. Diese erhielten im Durchschnitt etwa 1,7 Behandlungen, 6,8 % der behandelten

Patienten hatten ein unerwünschtes Ereignis. Es fanden sich bei 2,6 % abnormer oder abnehmender Visus, bei 0,6 % ein akuter schwerer Sehschärfenverlust, bei 0,3 % Infusions-assoziierte Rückenschmerzen.

Die Autoren fassten zusammen, dass sich keine neuen Sicherheitsbedenken fanden.

Die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.

Cohen SY, Bulik A, Tadayoni R, Quentel G.

Visual hallucinations and Charles Bonnet syndrome after photodynamic therapy for age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2003; 87 (8): 977-9.

Fazit der Auswertung: Diese prospektive, nicht kontrollierte Mono-Center-Studie prüft bei 100 konsekutiven Patienten, die wegen überwiegend klassischer CNV bei AMD eine PDT erhielten, das Auftreten von Halluzinationen durch gezielte Befragung 6 bis 12 Wochen nach PDT. Bei 80 % der Patienten traten keine visuellen Halluzinationen auf, bei 15 % wenige Tage nach PDT unstrukturierte Halluzinationen (Photopsien, Blitzlichter, wechselnde Farben), bei weiteren 5 % strukturierte Halluzinationen i. S. eines Charles-Bonnet-Syndroms (bekannte oder unbekannte Gesichter, geometrische Muster bei psychiatrisch unauffälligen Patienten). Diese Halluzinationen waren auch 3 Monate nach der Behandlung noch vorhanden.

Die Autoren vermuten, dass anatomische Änderungen der Makula diese Phänomene triggern könnten.

Die Auswerter bezeichnen diese Nebenwirkung, die in 20 % aller Fälle auftritt als auffällig – sie wurde in keiner anderen der ausgewerteten Veröffentlichungen berichtet und hat auch bis Juli 2005 keinen Eingang in die Fachinformation gefunden

Do DV, Bressler NM, Bressler SB.

Large submacular hemorrhages after verteporfin therapy. Am J Ophthalmol 2004; 137 (3): 558-60.

Fazit der Auswertung: Diese retrospektive, nicht-kontrollierte Fallserie dokumentiert das Auftreten von großen Hämorrhagien (9 bis 16 Papillenflächen) nach PDT bei rein okkulten CNV bei AMD. 55 Augen (52 Patienten) wurden retrospektiv ausgewertet; 3 Monate nach Erstdokumentation der Blutung war der Visus im Median 8,5 Zeilen schlechter als vor der Behandlung – 5 Augen (9 %) entwickelten nach dem 7. Tag, aber innerhalb der ersten 3 Monate nach PDT eine submakuläre Blutung.

Die Autoren konnten keine eindeutigen Risikofaktoren für das Auftreten der Hämorrhagie nach PDT identifizieren, vermuten aber eine Prädisposition für Blutungen bei manchen Patienten.

Die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.

Essex RW, Qureshi SH, Cain MS, Harper CA, Guymer RH.

Photodynamic therapy in practice: a review of the results of the first 12 months experience with verteporfin at the Royal Victorian Eye and Ear Hospital. Clin Experiment Ophthalmol 2003; 31 (6): 476-81

Fazit der Auswertung: Diese retrospektive extendierte Fallserie berichtet über 136 konsekutive PDT innerhalb 12 Monate bei unterschiedlichen Indikationen (109 AMD, davon 6 rein okkulte CNV, 7 Myopie, 7 andere). 12 Monate nach PDT hatten die TAP-vergleichbaren Augen zu 50 % einen identischen oder besseren Visus als vor PDT; 12 Monate nach PDT war bei unkonventionellen Indikationen bei 42 % der Visus gleich oder besser als vor der PDT. 12 Patienten erhielten zur PDT eine intravitreale Injektion von Triamcinolon und erzielten gute Resultate – weitere Studien sind erforderlich.

Die Autoren schließen daraus, dass die PDT eine effektive Behandlung bei subfovealen, überwiegend klassischen CNV bei AMD mit einem Ausgangsvisus zw. 6/12 und 6/60 darstellt; bei Patienten außerhalb der TAP-Kriterien die Ergebnisse schlechter sind. Die guten Ergebnisse der 12 Patienten, die zur PDT eine intravitreale Injektion von Triamcinolon erhielten, erfordern weitere Studien.

Die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.

Krebs I, Binder S, Stolba U, Abri A.

Photodynamische Therapie bei hoher Myopie. [Photodynamic therapy for severe myopia].
Ophthalmologie 2004; 101 (1): 25-32.

Fazit der Auswertung: prospektive Studie; 20 Augen bei 18 Patienten; rein klassische subfoveale CNV bei Myopie; Durchführung der PDT nach TAP-Kriterien (auch f. Wiederholung). Mittl Nachbeobachtung 22 Monate; in 75 % keine Visusverschlechterung > 1,5 Zeilen, 65 % Nah-Visus-Stabilisierung.

Je jünger Patient, desto besser Fernvisus, Nahvisus und m-ERG.

Bei Kombination von AMD mit hoher Myopie ist auch nach erfolgreicher PDT nicht mit einer Besserung des Nahvisus zu rechnen. Trotz Wirksamkeit der PDT bleiben Patienten sehbehindert.

Lam DS, Chan WM, Liu DT, Fan DS, Lai WW, Chong KK.

Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularisation of pathologic myopia in Chinese eyes: a prospective series of 1 and 2 year follow up. Br J Ophthalmol 2004; 88 (10): 1315-9

Fazit der Auswertung: Diese prospektive nicht-kontrollierte Fallserie soll Wirksamkeit und Sicherheit der PDT bei subfovealer CNV bei hoher Myopie bei stark pigmentierten Südchinesen nachweisen; die PDT wird nach TAP-Kriterien durchgeführt. Bei unklarer Ausgangspatientenzahl werden von 31 Patienten 12 Monats-Daten berichtet und bei 22 Patienten ein 24 Monats-follow-up reportiert; eine Korrelation zwischen der Refraktion (< oder > - 12 Dioptrien) und dem Ergebnis wird nicht gefunden; je jünger der Patient, desto besser das Ergebnis; im Schnitt nur 2,3 PDT innerhalb von 24 Monaten erforderlich.

Die Autoren selbst weisen auf die fehlende Kontrollgruppe hin – sie vermuten, dass der stark pigmentierte Fundus für die geringere Anzahl an erforderlichen PDT-Behandlungen verantwortlich sei.

Die Auswerter sehen keine direkte Übertragungsmöglichkeit der Ergebnisse auf kaukasische Population (mit durchschnittlich geringer pigmentiertem Fundus).

Montero JA, Ruiz-Moreno JM.

Verteporfin photodynamic therapy in highly myopic subfoveal choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol 2003; 87 (2): 173-6.

Fazit der Auswertung: Diese prospektive, nicht kontrollierte, extendierte Fallserie zeigt die Auswirkung der PDT bei subfovealer CNV bei hoher Myopie. Untersucht werden 33 Augen von 32 Patienten, das sphärische Äquivalent ist im Mittel – 14,1 dptr, 18 Augen sind max. 55 Jahre alt, 13 älter als 55 Jahre.

Die Autoren finden keinen Zusammenhang zwischen Fehlsichtigkeit / Entwicklung der CNV und Visusprognose. Bei Patienten unter 55 J kann die PDT für 1 Jahr den Visus stabilisieren oder bessern, diese Besserung des BCVA ist stat. nicht signifikant. Ältere Patienten sprechen schneller auf die PDT an. Höhergradige chorioretinale Atrophien sind mit weniger aggressiven CNV korreliert, – je höhergradig die chorioretinale Atrophie, desto schlechter die Visusprognose.

Die Auswerter erkennen keine neuen Aussagen, zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien.

Theodossiadis GP, Panagiotidis D, Georgalas IG, Moschos M, Theodossiadis PG.

Retinal hemorrhage after photodynamic therapy in patients with subfoveal choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003; 241 (1): 13-8.

Fazit der Auswertung: Diese prospektive Kohortenstudie stellt die Häufigkeit von extensiven retinalen Hämorrhagien nach PDT bei subfovealer CNV bei AMD innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlung dar (194 konsekutive Patienten, 4 von 215 Augen; 1,86 %); die PDT wurde wegen subfovealer, rein klassischer (1) CNV, überwiegend klassischer (1) oder rein okkulten (2) CNV bei AMD durchgeführt. Der Visus sank dadurch auf Handbewegungen ab und blieb über die gesamte Nachbeobachtungszeit (11 – 21 Monate) stabil; die Blutungen waren intra-, subretinal oder gemischt.

Die Autoren können keinen Grund für diese extensive retinale Hämorrhagie innerhalb 48 Stunden nach PDT benennen, und fordern die Aufklärung der Patienten über diese Komplikationsmöglichkeit.

Die Auswerter bezeichnen die Häufigkeit dieser Hämorrhagien als auffällig. Diese Nebenwirkung fand in dieser Form (auch für die klassische CNV) bis zum Juli 2005 keinen Eingang in die Fachinformation.

Tholen AM, Bernasconi PP, Fierz AB, Messmer EP.

Lesefähigkeit nach photodynamischer Therapie (PDT) für altersabhängige Makuladegeneration (AMD) und für hohe Myopie. [Reading ability after photodynamic therapy (PDT) for age-related macular degeneration (AMD) and for high myopia]. Ophthalmologie 2003; 100 (1): 28-32.

Fazit der Auswertung: Diese prospektive, unkontrollierte Kohortenstudie soll bei Patienten mit AMD und hoher Myopie die Auswirkung der PDT auf den Erhalt der Lesefähigkeit überprüfen.

Bei überwiegend klassischer CNV bei AMD kann die PDT eine Stabilisierung der Lesefähigkeit (mit opt. vergrößernder Sehhilfe und steigendem Vergrößerungsbedarf) über 12 Monate bewirken; bei hoher Myopie wurde innerhalb 9

Monate nach PDT eine leichte Verbesserung der Lesefähigkeit (mit vergrößernder Sehhilfe und identischem Vergrößerungsbedarf) festgestellt.

Die tabellarische Übersicht der Kurzauswertungen findet sich im Anhang 9.15

8 Zusammenfassung

8.1 Hintergrund

Veränderungen am zentralen Augenhintergrund (Makula) im Bereich des schärfsten Sehens (Fovea) können durch eine Netzhautschädigung zum raschen Sehverlust führen. Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) betrifft etwa 30% der sechzigjährigen und etwa 50% der achtzigjährigen Menschen in den Ländern Westeuropas. Etwa 10-15% davon leiden an der feuchten Form der AMD – nur diese Form kann durch die PDT behandelt werden. Hiervon stellen die okkulten Läsionen unterschiedlicher Lokalisationen den Hauptanteil.

Es wird angenommen, dass etwa jeder siebte Mensch in Westeuropa unter einer Kurzsichtigkeit leidet, ein gewisser Anteil hiervon zeigt Anzeichen einer pathologischen Myopie (größer 6 Dioptrien und/oder Dehnungszeichen der Netzhaut oder mehr als 26,5mm Bulbuslänge). Im Rahmen dieser Grunderkrankung kann sich vorwiegend bereits im jüngeren Alter in bis zu 10% der Fälle eine CNV entwickeln.

Im Jahr 2000 wurde die Photodynamische Therapie (PDT) mit dem Medikament Verteporfin zur Behandlung der subfovealen, überwiegend klassischen chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund von altersbedingter Makuladegeneration (AMD) durch den Bundesausschuss zugelassen.

Zwischenzeitlich wurde die arzneimittelrechtliche Zulassung durch die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde (EMA) um die folgenden Indikationen erweitert:

- subfoveale CNV infolge pathologischer Myopie
- subfoveale okkulte CNV infolge AMD mit Beleg eines neu aufgetretenen oder fortschreitenden Krankheitsverlaufes

In der Folge wurden Beratungsanträge gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zu den folgenden Indikationen gestellt:

- subfoveale CNV infolge pathologischer Myopie
- rein okkulte subfoveale CNV infolge AMD
- juxtafoveoläre CNV
- sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese

Hiervon wurden die zwei letztgenannten Indikationen aufgrund fehlender arzneimittelrechtlicher Zulassung nicht durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beraten.

8.2 Behandlungsmethode

Die PDT ist eine kombinierte Behandlungsmethode bestehend aus der intravenösen Gabe eines Photosensibilisators (in der Augenheilkunde derzeit nur Verteporfin) und dessen lokaler Aktivierung mit nicht-thermischem Laserlicht einer spezifischen Wellenlänge. Hierbei handelt es sich um eine symptomatische und nicht um eine ursächliche Behandlung der der CNV zugrunde liegenden Erkrankung. Mittels der PDT wird eine Thrombosierung der krankhaft neu gebildeten Gefäße (CNV) angestrebt, um eine weitere Verschlechterung der Sehschärfe zu verlangsamen. Bei entsprechender Symptomatik ist eine Wiederholung dieser Therapie möglich. Die Therapieform wird allein oder in Kombination mit weiteren Verfahren bei verschiedenen neovaskulären Augenerkrankungen erprobt.

Therapiealternativen zur PDT (chirurgische Maßnahmen, medikamentöse Therapien, etc.) sind für die oben genannten Indikationen bislang nicht durch ausreichend aussagekräftige Studien belegt.

8.3 Ergebnis der Überprüfung zum therapeutischen Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Der Ausschuss konnte bei der Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der PDT neben Stellungnahmen nach einer umfangreichen Literaturrecherche auch auf HTA-Berichte, Reviews, Leitlinien, Therapiestudien und Studien zu Nebenwirkungen und Sicherheit zurückgreifen. Die so identifizierten Publikationen beziehen sich fast ausschließlich auf zwei große prospektive, randomisierte und doppelblinde Therapiestudien (TAP1 u. 2 bzw. VIP1 bis 3), die Grundlage für die genannten Arzneimittelzulassungen waren. Diese wurden detailliert ausgewertet.

8.3.1 PDT bei subfovealer CNV infolge pathologischer Myopie

Für die subfoveale CNV infolge pathologischer Myopie konnte in der ausgewerteten VIP1-Studie nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil für die PDT mit Verteporfin gegenüber der Kontrollgruppe (Placebo) nachgewiesen werden. Nach weiteren 12 Monaten (VIP3-Studie) konnte dagegen kein statistisch signifikanter Vorteil mehr gezeigt werden. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erfolgte seitens der EMEA in Kenntnis beider Studien ohne zeitliche Einschränkung der Behandlungsdauer. Trotz eines beschriebenen Nutzens der Therapie innerhalb der ersten 12 Monate fehlen weiterhin Belege für eine Langzeitwirkung. Gleichzeitig fehlen aber Therapiealternativen zur PDT mit Verteporfin bei subfovealer CNV infolge pathologischer Myopie.

Der Ausschuss hält den beschriebenen Nutzen sowie die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit der Therapie innerhalb der ersten 12 Monate für gegeben. Bei weiterhin fehlendem Beleg für eine Langzeitwirkung und gleichzeitig fehlender Therapiealternative sollte die PDT mit Verteporfin bei sub-

fovealer CNV infolge pathologischer Myopie zugelassen und in spätestens drei Jahren erneut überprüft werden.

8.3.2 Subfoveale okkulte CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD)

Für die subfoveale okkulte CNV ohne klassischen Anteil infolge AMD konnte in der ausgewerteten VIP2-Studie nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Vorteil, nach 24 Monaten jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil für die PDT mit Verteporfin gegenüber der Kontrollgruppe (Placebo) nachgewiesen werden. Der in der Studie geforderte klinische Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe konnte weder nach 12 noch nach 24 Monaten für das relevante Kollektiv (Patienten mit subfovealer okkulten CNV ohne klassischen Anteil) nachgewiesen werden. Die Patienten mit Läsionsgrößen kleiner oder gleich vier Papillenflächen oder Visus kleiner oder gleich 0,4p hatten den geforderten klinisch relevanten Vorteil nach 24 Monaten.

Bei Patienten des oben genannten Kollektivs mit Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und Visus größer oder gleich 0,4 zeigten sich für die PDT mit Verteporfin dagegen deutlich schlechtere Ergebnisse als mit Placebo nach 24 Monaten.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung erfolgte seitens der EMEA in Kenntnis dieser Studie ohne Einschränkung für das Kollektiv der Patienten mit okkulten CNV infolge AMD.

In der VIP 2-Studie wurde als Einschlusskriterium - entgegen der Festlegung in der VIP 1-Studie von 0,1 - eine Visusgrenze von 0,2 verwendet. Für die Patienten mit einem Visus unterhalb von 0,2 liegen daher keine Studienergebnisse vor. In diesem Zusammenhang wurden auch noch einmal die Einschlusskriterien für die PDT-Behandlung überprüft. Dabei wurde festgestellt, dass beim Visus das Eingangskriterium $\geq 0,2$ zu Recht festzuhalten ist, da nur hierfür valide wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen.

Ebenso wie für die Indikation der hohen Myopie, fehlen auch für die Behandlung der CNV durch okkulte AMD Therapiealternativen zur PDT mit Verteporfin.

Im Ergebnis hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Beratungen die in den Studien erzielten Verbesserungen nachvollziehen können. Er sieht den Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit - auch unter Berücksichtigung der fehlenden Therapiealternativen - als gegeben an und empfiehlt grundsätzlich die Aufnahme dieser Indikationen.

Trotz der oben beschriebenen arzneimittelrechtlichen Zulassung ohne Einschränkung hat der Ausschuss in einem umfassenden Abwägungsprozess entschieden, diejenigen Patienten von der Anwendung der PDT auszunehmen, für die in der Studie unter Anwendung der PDT mit Verteporfin eine zusätzliche Verschlechterung gegenüber dem Auslassen der PDT mit Verteporfin festgestellt wurde.

Aufgrund der bislang nur begrenzten Studienergebnisse und neuer Therapieformen und -kombinationen, die bereits jetzt erprobt werden, erscheint dem Ausschuss eine erneute Überprüfung der PDT in drei Jahren sinnvoll.

8.4 Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Der Gemeinsame Bundesausschuss nimmt die Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin auch bei folgenden zusätzlichen Indikationen in die vertragsärztliche Versorgung in die Anlage A (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der BUB-Richtlinien unter der Nr. 11 auf:

Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei

1. subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund von pathologischer Myopie mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 μm .
2. subfovealer okkult CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD) mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 μm sowie

- mit Verschlechterung durch Hämorrhagie bei CNV

oder

- Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate mit entweder
 - a) visuell: Verlust von mindestens 5 Buchstaben bzw. einer Zeile auf der ETDRS-Tafel

oder

- b) anatomisch: Zunahme der Läsion um mindestens 10%.

Auszuschließen von der Therapie mit PDT sind Patienten mit einem Krankheitsbild gemäß Nr. 2, bei denen eine Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und ein Visus größer oder gleich 0,4 vorliegen.

Die Anerkennung erfolgt auf Grundlage von Studienergebnissen der Evidenzklasse Ib gemäß BUB-Richtlinie.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hält es für erforderlich, die PDT bei diesen Indikationen in spätestens drei Jahren erneut gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zu überprüfen.

9 Anhang

9.1 Literaturrecherche

Die Informationsgewinnung wird im Einzelnen in Kapitel 5.1 dargestellt.

A. Berücksichtigte Institutionen

AAO	America Academy of Ophthalmology
AÉTMIS	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé
AHFMR	Alberta Heritage Foundation for Medical Research
AHCPR/AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
AOA	American Optometric Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BVA	Berufsverband der Augenärzte
CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
DAHTA	Deutsche Agentur HTA
EMA	Europäische Medizinagentur
FDA	Food and Drug Administration
G-I-N	Guidelines International Network
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NCCHTA	National Coordinating Centre for Technology Assessment
NGC	National Guideline Clearing House
NICE	National Institute for Clinical Excellence
WMHTAC	West Midlands Health Technology Assessment Collaboration

B. Suchstrategie

Indikationsspezifische Recherche

Photodynamische Therapie in Verbindung mit der Substanz Verteporfin (Visudyne) zu den Indikationen:

1. rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makulopathie
2. juxtafoveoläre CNV

3. sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese
4. pathologische Myopie

Verwendete Suchbegriffe

Indikationen:

macular degeneration
 maculopathy
 neovascularization, pathologic
 choroidal neovascularization
 Neovascularization

Therapieform:

Photochemotherapy
 Photodynamic Therapy

Substanzen:

Verteporfin
 Visudyne

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: Oktober 2004

#1.	PHOTOCHEMOTHERAPY single term (MeSH)	165
#2.	MACULAR DEGENERATION single term (MeSH)	208
#3.	(#1 and #2)	28
#4.	(photochemotherap* and (macular next degeneration) and verteporfin)	21
#5.	(photochemotherap* and neovascularisation*)	5
#6.	(#3 or #4 or #5)	32

Die gefundenen Dokumente verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Teildatenbanken:

The Cochrane Database of Systematic Reviews	(1 out of 3559)
Database of Abstracts of Reviews of Effects	(1 out of 4795)
The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	(17 out of 415918)
The Cochrane Database of Methodology Reviews	(0 out of 18)
The Cochrane Methodology Register (CMR)	(0 out of 5668)
About the Cochrane Collaboration	80 out of 86)
Health technology assessment database (HTA)	(11 out of 3947)
NHS Economic evaluation database (NHS EED)	(2 out of 14392)

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: Oktober 2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundene Dokumente
#1	Search "neovascularization, pathologic"[MeSH Terms] OR " choroidal neovascularization "[MeSH Terms] OR "macular degeneration"[MeSH Terms	19639
#2	Search neovascularization* OR macula degeneration OR maculopathy	28798
#3	Search #2 OR #1	28798
#4	Search "photochemotherapy"[MeSH Terms]	8585
#5	Search photochemotherap* OR photodynamic therap*	7848
#6	Search #4 OR #5	9750
#7	Search "verteporfin"[Substance Name]	316
#8	Search verteporfin OR visudyne	384
#9	Search #7 OR #8	384
#10	Search #3 AND #6 AND #9	283
#11	Search #10 Limits: Human	256
#12	Search #11 NOT bladder	256
#13	Search #11 NOT skin	250
#14	Search #11 NOT cancer	232
#15	Search #12 OR #13 OR #14 Limits: Human	229

Datenbank: BIOSIS, EMBASE, gms, Medline, Kluwer-Verlagsdatenbank, Karger-Verlagsdatenbank. Springer-Verlagsdatenbank, Thieme-Verlagsdatenbank (DIMDI)

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: Oktober 2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundene Dokumente
#1	"neovascularization, pathology"[CT; UT; IT; SH] OR " choroidal neovascularization "[CT; UT; IT; SH] OR "macular degeneration"[CT; UT; IT; SH] OR "retina age related macular degeneration"[CT; UT; IT; SH]	27471
#2	neovascularization* OR macula degeneration OR maculopathy	55537
#3	2 OR 1	63313

#4	"photochemotherapy "[CT; UT; IT; SH]	10433
#5	photochemotherap* OR photodynamic therap*	22733
#6	4 OR 5	24634
#7	"verteporfin"[TE]]	591
#8	verteporfin OR visudyne	1180
#9	7 OR 8	1180
#10	3 AND 6 AND 9	827
#11	10 AND (ppt=human)	749
#12	s=11 NOT bladder	748
#13	s=11 NOT skin	730
#14	s=11 NOT cancer	721
#15	12 AND #13 AND #14	710
#16	Check duplicates: unique in s=15	435
#17	s=16 NOT base=ME66	207

Datenbank: ABDA-Arzneistoffe, ABDA-Aktuelle Info, ABDA-Wirkstoffdossier, ABDA-Fertigarzneimittel national, AMIS-Bezeichnungsverordnung, AMIS-Öffentlicher Teil (DIMDI)

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: Oktober 2004

In den Pharmakologischen Datenbanken wurde mit den Begriffen Verteporfin und Visudyne recherchiert. Dabei wurden 13 Einträge identifiziert.

Die Recherche nach HTAs und Leitlinien über die Institutionen erzielte 14 Treffer.

Unter Einbeziehung der in den Stellungnahmen zitierten Literatur ergab die indikationsspezifische Recherche insgesamt 456 Treffer.

9.2 Kommentierte Literaturliste

1. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1109-14.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
2. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. Retina 2005; 25 (2): 119-34.
Kommentar: Auswertung
3. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of ocular histoplasmosis. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1987; 105: 1499-507.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
4. Laser photocoagulation for juxtafoveolär choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1994; 112: 500-9.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
5. Laser photocoagulation for neovascular lesions nasal to the fovea. Results from clinical trials for lesions secondary to ocular histoplasmosis or idiopathic causes. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1995; 113: 56-61.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
6. New indication in complications of high myopia: No sustained benefit. Prescrire International 2003; 12 (63): 5-8.
Kommentar: narrativer Review
7. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials: TAP report 1. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Archives of Ophthalmology 1999; 117 (10): 1329-45.
Kommentar: bereits durch den G-BA beratene Indikation
8. Stoffbezeichnung Verteporfin A. (Arzneimittelinformation). DIMDI: AMIS-Bezeichnungsverordnung (AKBV), 2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
9. Stoffbezeichnung Verteporfin B. (Arzneimittelinformation). DIMDI: AMIS-Bezeichnungsverordnung (AKBV), 2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
10. Stoffbezeichnung Verteporfin. (Arzneimittelinformation). DIMDI: AMIS-Bezeichnungsverordnung (AKBV), 2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
11. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1242-57.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag

12. Verteporfin (ABDA-Arzneistoffe); (Arzneimittelinformation). DIMDI: ABDA-Arzneistoffe (AD00), 2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
13. Verteporfin (Visudyne(R)): bei feuchter, altersbedingter Makuladegeneration; AB-DATA-Meldung; Eingangsdatum: 18.04.2000. (Arzneimittelinformation). DIMDI: ABDA-Aktuelle Info (AH87), 2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
14. Verteporfin. (Arzneimittelinformation). DIMDI: ABDA-Wirkstoffdossiers (AW00), 2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
15. Verteporfin: new indication. In certain age-related macular degeneration: too little evidence. *Prescrire Int* 2004; 13 (69): 7-9.
Kommentar: nicht beschaffbar
16. Visudyne 15 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung -OP1: Trockensubstanz; Novartis Ophthalmics Europe Ltd. DIMDI: AMIS-Öffentlicher Teil (AJ29), 2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
17. Visudyne(R), Trockensubstanz ohne Loesungsmittel - neuer Wirkstoff; Neueinführung; Eingangsdatum: 25.08.2000. (Arzneimittelinformation). DIMDI: ABDA-Aktuelle Info (AH87), 2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
18. Visudyne(R); Novartis Pharma; Trockensubstanz ohne Lösungsmittel. (Arzneimittelinformation). DIMDI: ABDA-Fertigarzneimittel national (AE01), 2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
19. Zulassungserweiterung für Visudyne(R) (Verteporfin); AB-DATA-Meldung; Eingangsdatum: 29.10.2002. (Arzneimittelinformation). DIMDI: ABDA-Aktuelle Info (AH87), 2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
20. **Aaberg TM.** Four-year results of verteporfin therapy for choroidal neovascularization (CNV) secondary to the ocular histoplasmosis syndrome (OHS): Second year of an open-label extension on the VOH study. *ARVO abstract*, April 2004
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
21. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).** Treatment of age-related macular degeneration. (Summary) Stand: September 2001. <http://www.anaes.fr> , Zugriff am: 03.09.2004.
Kommentar: Auswertung s. Leitlinien-Synopse
22. **Ahlswede W, Michels S, Birngruber R, Schmidt-Erfurth U.** Three-dimensional imaging of photodynamic effects and spontaneous course in choroidal neovascularizationDreidimensionale Darstellung photodynamischer Effekte und des Spontanverlaufs bei chorioidalen Neovaskularisationen. *Der Ophthalmologe* 2004; 101 (7): 675-81.
Kommentar: Grundlagenforschung
23. **Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR).** Visudyne (TM) Therapy for the treatment of age-related macular degeneration. Stand: 2000.

- <http://www.ahfmr.ab.ca/> , Zugriff am 08.09.2004.
Kommentar: Auswertung s. Leitlinien-Synopse
24. **American Academy of Ophthalmology (AAO).** Age-related macular degeneration. Stand: 2003. <http://www.aao.org/> , Zugriff am 08.09.2004.
Kommentar: Auswertung s. Leitlinien-Synopse
25. **American Academy of Ophthalmology (AAO).** Age-related macular degeneration. Stand: 1998. American Academy of Ophthalmology (AAO); 1998.23 (preferred practice pattern; no 1998).
Kommentar: veraltete Übersicht; Auswertung aktualisierte Fassung aus 2003 s. Leitliniensynopse
26. **American Optometric Association (AOA).** Care of the patient with age-related macular degeneration. Stand: Februar 1999.
<http://www.aonet.org/eweb/Documents/CPG-6.pdf> , Zugriff am 09.09.2004.
Kommentar: veraltete Übersicht; keine Auswertung s. Leitlinien-Synopse
27. **Arnold JJ, Blinder KJ, Bressler NM, Bressler SB, Burdan A, Haynes L, Lim JI, Miller JW, Potter MJ, Reaves A, Rosenfeld PJ, Sickenberg M, Slakter JS, Soubrane G, Strong HA, Stur M.** Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin: case reports from randomized clinical trials-TAP and VIP report no. 3. Am J Ophthalmol 2004; 137 (4): 683-96.
Kommentar: Auswertung
28. **Arnold JJ.** Guidelines for using Verteporfin (Visudyne(r)) in Photodynamic Therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. Retina 2002; 22 6-18.
Kommentar: Dublette zu Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants: Retina 2002; 22 (1): 6-18
29. **Arnold J, Sarks S.** Age related macular degeneration. Clin Evid 2002; (7): 560-73.
Kommentar: Hintergrundinformation
30. **Arnold JJ, Sarks SH.** Extracts from "clinical evidence": age related macular degeneration. BMJ 2000; 321 (7263): 741-4.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
31. **Axer-Siegel R, Ehrlich R, Rosenblatt I, Kramer M, Priel E, Yassur Y, Weinberger D.** Photodynamic therapy for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2004; 122 (4): 453-9.
Kommentar: Auswertung
32. **Azab M, Benchaboune M, Blinder K, Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas E, Fish GE, Hao Y, Haynes L, Lim JI, Menchini F, Miller J, Mones J, Potter MJ, Reaves A, Rosenfeld PJ, Strong A, Su XY, Slakter JS, Schmidt-Erfurth U, Sorenson J, Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP), Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Meta-Analysis of 2-Year Safety Results in Three Randomized Clinical Trials: Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy and Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Report No. 4 (TAP and VIP report No. 4). Retina 2004; 24 (1): 1-12.
Kommentar: Auswertung

33. **Bakri SJ, Kaiser PK.** Verteporfin ocular photodynamic therapy. Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (1): 195-203.
Kommentar: Hintergrundinformation
34. **Ball CM.** Photodynamic Phototherapy (including verteporfin) for neovascular age-related macular degeneration. In: DR, Muthu V (Eds) STEER: Succinct and Timely Evaluated Evidence Reviews 2001; 1(10). Bazian Ltd. Wessex Institute for Health Research & Development, University of Southampton.
<http://www.signpoststeer.org/> , Zugriff am 03.09.2004.
Kommentar: Auswertung s. HTA-Synopse
35. **Bandello F, Blinder K, Bressler NM, Brown AL, Miller JW, Potter MJ, Pournaras C, Reaves A, Rosenfeld PJ, Slakter JS, Soubrane G, Strong HA, Stur M.** Verteporfin in Photodynamic Therapy: report no. 5. Ophthalmology 2004; 111 (11): 2144.
Kommentar: Editorial/Letter/Kommentar
36. **Bandello F, Lanzetta P, Battaglia PM, Roman-Pognuz D, Saviano S, Ravalico G.** Photodynamic therapy of subfoveal recurrences after laser photocoagulation of extrafoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. Graefes Arch Clin ExpOphthalmol 2003; 241 (7): 567-70.
Kommentar: Auswertung
37. **Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, Lukas J, Olsen K, Potter M, Reaves A, Rosenfeld P, Schachat AP, Strong HA, Wenkenstern A.** Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. Arch Ophthalmol 2003; 121 (9): 1253-68.
Kommentar: Auswertung s. Leitlinien-Synopse
38. **Barnes RM, Gee L, Taylor S, Briggs MC, Harding SP.** Outcomes in verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularisation - 'beyond the TAP study'. Eye (Basingstoke) 2004; 18 (8): 809-13.
Kommentar: Auswertung
39. **Behrens-Baumann W, Ecker S, Vogel M, Ritter K.** Das sog. okuläre Histoplasmose-Syndrom. [The so-called "ocular histoplasmosis syndrome"]. Klin Monatsbl Augenheilk 1988; 192 (4): 348-53.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
40. **Berufsverband der deutschen Augenärzte (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG).** Empfehlung der gemeinsamen PDT-Kommission von BVA und DOG zum gegenwärtigen Stand der PDT-Therapie.
http://www.dog.org/publikationen/empfehlung_pdt.html und <http://www.augeninfo.de/patinfo/0402pdt.htm> , Zugriff am 26.08.2004.
Kommentar: Auswertung s. Leitlinien-Synopse
41. **Bird AC.** An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The international ARM epidemiological study group. Surv Ophthalmol 1995; 39 (5): 367-74.
Kommentar: Hintergrundinformation
42. **Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donato G, Lewis H, Lim JI, Menchini U, Miller JW, Mones JM, Potter MJ, Pournaras C, Reaves A, Rosenfeld P, Schachat AP, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Singerman LJ, Slakter JS, Strong HA, Virgili G, Williams GA.** Verteporfin therapy of subfoveal

- choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 3. *Ophthalmology* 2003; 110 (4): 667-73.
Kommentar: Auswertung
43. **Borodoker N, Spaide RF, Maranan L, Murray J, Freund KB, Slakter JS, Sorenson JA, Yannuzzi LA, Guyer DR, Fisher YL.** Verteporfin infusion-associated pain. *Am J Ophthalmol* 2002; 133 (2): 211-4.
Kommentar: Auswertung
44. **Borodoker N, Spaide RF, Muranan L, Murray J, Freund KB, Slakter S, Sorenson JA, Yannuzzi LA, Guyer DR, Fisher YL, McNamara JA.** Verteporfin infusion-associated pain. *Evidence-Based Eye Care* 2002; 3 (3): 156-7.
Kommentar: Doppelveröffentlichung zu 43
45. **Bressler NM.** Verteporfin therapy in Age-related Macular Degeneration (VAM): An open-label multicenter photodynamic therapy study of 4,435 patients. *Retina* 2004; 24 (4): 512-20.
Kommentar: Auswertung
46. **Bressler NM, Rosenfeld PJ, Lim JI, IM Study Group.** A phase II placebo-controlled, double-masked, randomized trial - Verteporfin in minimally classic CNV due to AMD (VIM). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: Abstract 1100.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
47. **Bressler NM.** Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003; 136 (3): 407-18.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
48. **Bressler NM.** Early detection and treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15 (2): 142-52.
Kommentar: narrativer Review
49. **Bressler NM, Arnold J, Benchaboune M, Blumenkranz MS, Fish GE, Gragoudas ES, Lewis H, Schmidt-Erfurth U, Slakter JS, Bressler SB, Manos K, Hao Y, Hayes L, Koester J, Reaves A, Strong HA.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes-TAP report No. 3. *Arch Ophthalmol* 2002; 120 (11): 1443-54.
Kommentar: Hintergrundinformation
50. **Bressler NM.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2002; 133 (1): 168-9.
Kommentar: narrativer Review
51. **Bressler NM.** Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials TAP Report 2 Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (2): 198-207.
Kommentar: Auswertung

52. **Bressler NM.** The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 1989; 107 (6): 847-52.
Kommentar: Hintergrundinformation
53. **Bressler SB, Pieramici DJ, Koester JM, Bressler NM.** Natural history of minimally classic subfoveal choroidal neovascular lesions in the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation: outcomes potentially relevant to management--TAP report No. 6. *Arch Ophthalmol* 2004; 122 (3): 325-9.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
54. **Brown GC, Landy J.** Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. *Evidence-Based Eye Care* 2001; 2 (4): 206-7.
Kommentar: Editorial/ Letter/ Kommentar
55. **Brown J, Jr.** Current controversies in the white dot syndrome. Multifocal choroiditis, punctate inner choroidopathy, and the diffuse subretinal fibrosis syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6: 125-7.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
56. **Brown J, Folk JC, Reddy CV, Kimura AE.** Visual prognosis of multifocal choroiditis, punctate inner choroidopathy, and the diffuse subretinal fibrosis syndrome [Abstract]. *Ophthalmology* 1996; 103 (7): 1100-5.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
57. **Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (BÄK).** Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfaveolären klassischen choroidalen Neovaskularisationen. Zusammenfassender Bericht. Köln: BÄK. 2001.
Kommentar: Hintergrundinformation
58. **Caspers S.** Photodynamische Therapie bei altersbedingter Makuladegeneration mit okkulten chorioidalen Neovaskularisationen. Stand: 29. November 2002. Düsseldorf: MDK Nordrhein. 2002.
Kommentar: Hintergrundinformation
59. **Chuang EL.** Bilaterality of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1988; 72; 918-20.
Kommentar: veraltet; narrativer Review
60. **Cimberle M.** Results stable in 3-year extension of VIP trial for pathologic myopia. Visual acuity and contrast sensitivity remained stable over the 36-month follow-up. No additional safety concerns were identified. *Ocul-Surg-News (Int-Ed)* 2003; 20/24: 33.
Kommentar: Auswertung
61. **Cleasby GW.** Idiopathic focal subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 590-9.
Kommentar: Hintergrundinformation
62. **Cohen SY, Bulik A, Tadayoni R, Quentel G.** Visual hallucinations and Charles Bonnet syndrome after photodynamic therapy for age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003; 87 (8): 977-9.
Kommentar: Auswertung

63. **Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ.** Etiology of choroidal Neovascularization in Young Patients. *Ophthalmologie* 1996; 103: 1241-4.
Kommentar: Hintergrundinformation
64. **De Meyer V. et al.** Multifocal choroiditis with panuveitis and punctate inner choriopathy: a mini review. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1999; 273: 115-24.
Kommentar: weniger als 5 Fälle berichtet
65. **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG).** Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zu der aktuellen Therapie der neovaskulären AMD. Stand: Mai 2005.
http://www.dog.org/publikationen/stellungnahme_neovaskAMD.html , letzter Zugriff am 18.10.2005.
Kommentar: Auswertung
66. **Do DV, Bressler NM, Bressler SB.** Large submacular hemorrhages after verteporfin therapy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137 (3): 558-60.
Kommentar: Auswertung
67. **Dreyer RF.** Multifocal choroiditis and panuveitis. A syndrome that mimics ocular histoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1776-84.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
68. **Essex RW, Qureshi SH, Cain MS, Harper CA, Guymer RH.** Photodynamic therapy in practice: a review of the results of the first 12 months experience with verteporfin at the Royal Victorian Eye and Ear Hospital. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003; 31 (6): 476-81.
Kommentar: Auswertung
69. **Eter N, Vogel A, Inhetvin-Hutter C, Spitznas M.** Short-term reaction of choroidal neovascularization and choriocapillaris to photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13 (8): 687-92.
Kommentar: Grundlagenforschung
70. **European Medicines Agency (EMA).** Ausschuss für Arzneispezialitäten Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR). Visudyne. Internationaler Freiname: Verteporfin. (Abstract; Arzneimittelinformation).
<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Visudyne/101900de1.pdf> , Zugriff am 10.09.2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
71. **European Medicines Agency (EMA).** Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. (Arzneimittelinformation).
<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Visudyne/101900de4.pdf> , Zugriff am 10.09.2004.
Kommentar: Hintergrundinformation
72. **Farah ME, Costa RA, Muccioli C, Guia TA, Belfort R, Jr.** Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002; 134 (1): 137-9.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag

73. **FDA (food and drug administration).** FDA approves treatment for wet macular degeneration. FDA , April 2000; Print Media: 301-827-6242.
Kommentar: Hintergrundinformation
74. **Fine SL.** Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2000; 342 (7): 483-92.
Kommentar: Hintergrundinformation
75. **Fine SL.** Photodynamic therapy with verteporfin is effective for selected patients with neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1999; 117 (10): 1400-2.
Kommentar: Editorial/ Letter/ Kommentar
76. **Fine S.** Laser treatment for subfoveal neovascular membranes in ocular histioplasmosis syndrome: results of a pilot randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1993; 111: 19-20.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
77. **Fong DS.** Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration. American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2000; 107 (12): 2314-7.
Kommentar: Hintergrundinformation
78. **Franks W.** Photodynamic therapy for age-related macular degeneration. Age Ageing 2002; 31 (1): 5-6.
Kommentar: Editorial/ Letter/ Kommentar
79. **Frates EM, Migliavacca L, Di Napoli M, Orzalesi N.** The efficacy of photodynamic therapy in the treatment of juxtafoveal or extrafoveal choroidal neovascularization. (Abstract). ARVO 2003.
Kommentar: Abstract ohne Folgeveröffentlichung
80. **Frennesson CI.** Photodynamic therapy with verteporfin in patients with age-related macular degeneration and juxtafoveal choroidal neovascularization. Acta Ophthalmol Scand 2004; 82 (6): 651-5.
Kommentar: Indikation wegen fehlender Arzneimittelzulassung nicht beraten
81. **Gabel-Pfisterer A.** Long-term results after surgical extraction of subfoveal choroidal neovascular membranes with and without haemorrhage in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004; 242 (4): 350-4.
Kommentar: andere Methode als im Beratungsauftrag
82. **Greiner R-A.** Cost of care for patients with age-related macular degeneration in Switzerland and cost-effectiveness of treatment with verteporfin therapy. Seminars in Ophthalmology 2001; 16 (4): 218-22.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
83. **Hansen L.** Augenheilkunde systemisch. Uni-Med 1997.
Kommentar: Hintergrundinformation
84. **Harding S.** Photodynamic therapy in the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation. Eye 2001; 15 (Pt 3): 407-12.
Kommentar: narrativer Review
85. **Harissi-Dagher M, Sebag M, Gauthier D, Marcil G, Labelle P, Arbour JD.** Photodynamic therapy in young patients with choroidal neovascularization follow-

- ing traumatic choroidal rupture. *Am J Ophthalmol* 2005; 139 (4): 726-8.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
86. **Herrmann A.** Verteporfin Photodynamic Therapy (PDT) for extrafoveal and juxtafoveal choroidal neovascularization (CNV) in pathologic myopia: a long term follow-up study. (Abstract No. 4905 /2003/). *ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner* 2003.
Kommentar: Abstract ohne Folgeveröffentlichung
87. **Ho AC.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Evidence-Based Eye Care* 2003; 4 (2): 70-1.
Kommentar: Editorial/ Letter/ Kommentar
88. **Holz ER, Linares L, Mieler WF, Weinberg DV.** Exudative complications after photodynamic therapy. *Arch Ophthalmol* 2003; 121 (11): 1649-52.
Kommentar: weniger als 5 Fälle berichtet
89. **Houle JM, Strong HA.** Duration of skin photosensitivity and incidence of photosensitivity reactions after administration of verteporfin. *Retina* 2002; 22 (6): 691-7.
Kommentar: Hintergrundinformation
90. **Huang SJ, Del Priore LV, Mendoza AJ, Slakter JS, Spaide RF, Freund KB, Sorenson J, Costa D, Borodoker N, Yannuzzi LA.** Photodynamic therapy for extrafoveal and juxtafoveal choroidal neovascularization. (Abstract). *ARVO* 2002.
Kommentar: Abstract ohne Folgeveröffentlichung
91. **Hunt DW, Margaron P.** Status of therapies in development for the treatment of age-related macular degeneration. *IDrugs* 2003; 6 (5): 464-9.
Kommentar: Hintergrundinformation
92. **Husereau DR, Shukla V, Skidmore B, Maberey D, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).** Photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of neovascular age-related macular-degeneration: a clinical assessment. Stand: November 2002. Ottawa:Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2002 Technology report no 31
<http://www.ccohta.ca> , Zugriff am 03.09.2004.
Kommentar: Auswertung s. HTA-Synopse
93. **Jiang L, Jin C, Wen F, Huang S, Wu D, Wu L.** The changes of multifocal electroretinography in the early stage of photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Doc Ophthalmol* 2003; 107 (2): 165-70.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
94. **Kanski JJE.** Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. 6. Auflage. Stuttgart:Thieme. 1996, S 390-1, 402-419
Kommentar: Hintergrundinformation
95. **Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H.** Photodynamic therapy in patients with idiopathic choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48 (4): 422-4.
Kommentar: Indikation wegen fehlender Arzneimittelzulassung nicht beraten
96. **Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H, Mat C.** Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2002; 134 (3): 360-6.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag

97. **Keam SJ, Scott LJ, Curran MP.** Spotlight on verteporfin in subfoveal choroidal neovascularisation. *Drugs Aging* 2004; 21 (3): 203-9.
Kommentar: narrativer Review
98. **Keam SJ, Scott LJ.** Verteporfin. A review of its use in the management of subfoveal choroidal neovascularization. *Drugs* 2003; 63 (22): 2521-54.
Kommentar: Auswertung s. HTA-Synopse
99. **Klein R, Klein BE, Linton KL.** Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99 (6): 933-43.
Kommentar: Hintergrundinformation
100. **Kleiner RC.** Subfoveal neovascularization in the ocular histoplasmosis syndrome. A natural history study. *Retina* 1988; 8: 225-9.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
101. **Krebs I, Binder S, Stolba U, Abri A.** Photodynamische Therapie bei hoher Myopie. [Photodynamic therapy for severe myopia]. *Ophthalmologie* 2004; 101 (1): 25-32.
Kommentar: Auswertung
102. **Krebs I, Binder S, Stolba U, Brunner S.** Reading ability and central visual field after photodynamic therapy. *Ophthalmologica* 2004; 218 (3): 185-92.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
103. **Krebs I, Binder S, Stolba U, Wohlfart C.** Verhalten des Nahvisus und des zentralen Gesichtsfeldes nach photodynamischer Therapie der subfovealen chorioidalen Neovaskularisation bei altersbedingter Maculadegeneration. Changes of reading acuity and central visual field following photodynamic therapy in patients with subfoveal choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Spektrum der Augenheilkunde* 2001; 15 (6): 249-55.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
104. **Kusserow C, Michels S, Schmidt-Erfurth U.** Chorioretinale Anastomosen als unguenstiger Prognosefaktor bei photodynamischer Therapie. [Chorioretinal anastomosis as unfavourable prognostic factor during photodynamic therapy]. *Ophthalmologie* 2003; 100 (3): 197-202.
Kommentar: Hintergrundinformation
105. **Lai TY, Chan WM, Lam DS.** Transient reduction in retinal function revealed by multifocal electroretinogram after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137 (5): 826-33.
Kommentar: Hintergrundinformation
106. **Lam DS, Chan WM, Liu DT, Fan DS, Lai WW, Chong KK.** Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularisation of pathologic myopia in Chinese eyes: a prospective series of 1 and 2 year follow up. *Br J Ophthalmol* 2004; 88 (10): 1315-9.
Kommentar: Auswertung
107. **Landis JR, Koch GG.** The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
108. **Lanzetta P.** New treatments for CNV secondary to AMD: What evidence exists to support a treatment recommendation? *Graefe's Archive for Clinical and Experi-*

- mental Ophthalmology 2002; 240 (11): 885-8.
Kommentar: Editorial/ Letter/ Kommentar
109. **Leibowitz HM.** The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980; 24 (Suppl): 335-610.
Kommentar: Hintergrundinformation
110. **Liu M, Regillo CD.** A review of treatments for macular degeneration: a synopsis of currently approved treatments and ongoing clinical trials. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15 (3): 221-6.
Kommentar: narrativer Review
111. **Margherio RR, Margherio AR, DeSantis ME, Guyer DR, Guevarra M.** Laser treatments with verteporfin therapy and its potential impact on retinal practices. *Evidence-Based Eye Care* 2001; 2 (3): 176-8.
Kommentar: narrativer Review
112. **Meads C, Hyde C.** Photodynamic therapy with verteporfin is effective, but how big is its effect? Results of a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2004; 88 (2): 212-7.
Kommentar: Auswertung s. HTA-Synopse
113. **Meads C, Salas C, Roberts T, Moore D, Fry-Smith A, Hyde C.** Clinical effectiveness and cost-utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration: A systematic review and economic evaluation: Stand: März 2003. *Health Technology Assessment* 2003; 7 (9): 98p.
Kommentar: Auswertung s. HTA-Synopse
114. **Meads C, Moore D, West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC).** The clinical effectiveness and cost utility of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. (DPHE Report No. 24: 48) Stand: 2001.
http://www.publichealth.bham.ac.uk/wmhtac/pdf/Age_related_Macular_Degeneration.pdf, Zugriff am 10.09.2004.
Kommentar: Auswertung s. Leitlinien-Synopse
115. **Medical Services Advisory Committee (MSAC).** Photodynamic Therapy with Verteporfin for Macular Degeneration. Stand: August 2001.
<http://www.health.gov.au/msac/reports.htm>, Zugriff am 10.09.2004.
Kommentar: Auswertung s. Leitlinien-Synopse
116. **Messmer KJ, Abel SR.** Verteporfin for age-related macular degeneration. *Ann Pharmacother* 2001; 35 (12): 1593-8.
Kommentar: narrativer Review
117. **Meyer P.** Die altersabhaengige Makuladegeneration. [Age-related macular degeneration]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91 (3): 76-9.
Kommentar: narrativer Review
118. **Michels S, Schmidt-Erfurth U.** Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44 (5): 2147-54.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
119. **Michels S, Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U.** Veraenderungen neovaskulaerer Membranen und normaler Aderhautgefuesse nach mehrfacher photodynamischer

- Therapie. [Changes in neovascular membranes and normal choroid blood vessels after multiple photodynamic therapy treatments]. *Ophthalmologe* 2002; 99 (2): 96-100.
Kommentar: Grundlagenforschung
120. **Miller JW.** Photodynamic therapy for choroidal neovascularization. The Jules Gonin Lecture, Montreux, Switzerland, 1 September 2002. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241 (4): 258-62.
Kommentar: narrativer Review
121. **Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Tavolato M.** Follow-up of age-related macular degeneration patients treated by photodynamic therapy with optical coherence tomography 3. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241 (10): 797-802.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
122. **Montero JA, Ruiz-Moreno JM.** Verteporfin photodynamic therapy in highly myopic subfoveal choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2003; 87 (2): 173-6.
Kommentar: Auswertung
123. **Moschos MN, Panayotidis D, Moschos MM, Bouros C, Theodossiadis PG, Theodossiadis GP.** A preliminary assessment of macular function by MF-ERG in myopic eyes with CNV with complete response to photodynamic therapy. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13 (5): 461-7.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
124. **Muller-Velten R, Michels S, Schmidt-Erfurth U, Laqua H.** Photodynamische Therapie: erweiterte Indikationen. [Photodynamic therapy: extended indication]. *Ophthalmologe* 2003; 100 (5): 384-90.
Kommentar: Indikation wegen fehlender Arzneimittelzulassung nicht beraten
125. **National Institut for Clinical Excellence (NICE).** Guidance on the use of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. (Technology Appraisal Guidance 68) Stand: September 2003.
http://www.nice.org.uk/pdf/68_PDTGuidance.pdf , Zugriff am 10.09.2004.
Kommentar: Auswertung s. Leitlinien-Synopse
126. **Novartis Ophthalmics.** DaViD - Datenerhebung Visudyne Deutschland. Die Zwischenauswertung, Februar 2002 bis Januar 2005. Novartis Pharma GmbH Deutschland, 2005.
Kommentar: keine Berücksichtigung, da bislang keine Veröffentlichung der Daten.
127. **Oik RJ.** Subfoveolär and juxtafoveal subretinal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. Visual prognosis. *Ophthalmology* 1984; 91: 1592-602.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
128. **Palmowski AM, Allgayer R, Heinemann-Vernaleken B, Ruprecht KW.** Influence of photodynamic therapy in choroidal neovascularization on focal retinal function assessed with the multifocal electroretinogram and perimetry. *Ophthalmology* 2002; 109 (10): 1788-92.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
129. **Parnell JR.** Differentiation between presumed ocular histoplasmosis syndrome and multifocal choroiditis with panuveitis based on morphology of photographed fundus lesions and fluorescein angiography. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 208-12.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert

130. **Parodi MB, Di CL, Lanzetta P, Polito A, Bandello F, Ravalico G.** Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization associated with multifocal choroiditis. *Am J Ophthalmol* 2004; 138 (2): 263-9.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
131. **Parodi MB, Da PS, Ravalico G.** Angiographic features after photodynamic therapy for choroidal neovascularisation in age related macular degeneration and pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2003; 87 (2): 177-83.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
132. **Pauleikhoff D, Spital G.** Photodynamische Therapie bei AMD: Strategie der Indikationsstellung. *Ophthalmologe* 2004; 101 (12): 1224-31.
Kommentar: Hintergrundinformation
133. **Pawlak D, Glacet-Bernard A, Papp M, Roquet W, Coscas G, Soubrane G.** Limited macular translocation compared with photodynamic therapy in the management of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137 (5): 880-7.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
134. **QLT Inc.** Visudyne - approval status online.
<http://www.qltinc.com/Qtinc/main/mainpages.cfm?InternetPageID=75> , Zugriff am 26.08.2004.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
135. **Rechtman E, Ciulla TA, Criswell MH, Pollack A, Harris A.** An update on photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (7): 931-8.
Kommentar: narrativer Review
136. **Rosenfeld PJ.** Verteporfin In Minimally Classic CNV due to AMD (VIM) - Two-Year Results from a Phase II Controlled Clinical Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: Abstract 2273.
Kommentar: Abstract ohne Folgeveröffentlichung
137. **Rubin GS, Bressler NM.** Effects of verteporfin therapy on contrast on sensitivity: Results From the Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) investigation-TAP report No 4. *Retina* 2002; 22 (5): 536-44.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
138. **Schmidt-Erfurth U, Elsner H, Terai N, Benecke A, Dahmen G, Michels SM.** Effects of verteporfin therapy on central visual field function. *Ophthalmology* 2004; 111 (5): 931-9.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
139. **Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H.** Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43 (3): 830-41.
Kommentar: kein klinisch relevanter Endpunkt definiert
140. **Schmidt-Erfurth U, Laqua H.** Photodynamische Therapie. Empfehlungen fuer Indikation und Behandlung. [Photodynamic therapy: Recommendations for indication and treatment]. *Ophthalmologe* 2001; 98 (2): 216-9.
Kommentar: Therapieempfehlung ohne eigenes Datenmaterial

141. **Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES, Zografos L, Piguet B, Pournaras CJ, Donati G, Lane AM, Birngruber R, van den BH, Strong HA, Manjuris U, Gray T, Fsadni M, Bressler NM.** Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117 (9): 1177-87.
Kommentar: Grundlagenforschung
142. **Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E, Zografos L, Birngruber R, van den BH, Strong A, Manjuris U, Fsadni M, Lane AM, Piguet B, Bressler NM.** Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236 (5): 365-74.
Kommentar: Grundlagenforschung
143. **Shah SS, Schachat AP, Murphy RP, Fine SL.** The evolution of argon laser photocoagulation scars in patients with the ocular histoplasmosis syndrome. *Arch Ophthalmol* 1988; 106 (11): 1533-6.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
144. **Shaikh S, Ruby AJ, Williams GA.** Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2003; 135 (1): 1-6.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
145. **Sharma S, Hollands H, Brown GC, Brown MM, Shah GK, Sharma SM.** Improvement in quality of life from photodynamic therapy: a Canadian perspective. *Can J Ophthalmol* 2001; 36 (6): 332-8.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
146. **Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Pournaras CJ, Zografos L, Piguet B, Donati G, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES, Lane AM, Birngruber R, van den BH, Strong HA, Manjuris U, Gray T, Fsadni M, Bressler NM.** A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic causes. *Arch Ophthalmol* 2000; 118 (3): 327-36.
Kommentar: Grundlagenforschung
147. **Slakter JS.** Quality of Vision: Beyond Visual Acuity. Contrast sensitivity and scotoma formation also have a significant bearing on vision quality. *Contrast Sensitivity Outcomes and Quality of Life. Ophthalmol Management* 2003.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
148. **Smith DH, Fenn P, Drummond M.** Cost effectiveness of photodynamic therapy with verteporfin for age related macular degeneration: the UK case. *Br J Ophthalmol* 2004; 88 (9): 1107-12.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
149. **Soubrane G.** Five-Year Results of Verteporfin Photodynamic Therapy in Pathologic Myopia: Third Year of an Open-Label Extension of the VIP Trial (Abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: E-Abstract 2277.
Kommentar: Auswertung
150. **Soubrane G.** Photodynamic therapy (PDT) in AMD. New aspects (EVER Abstract 2165). *Ophthalmic Res* 2004; 36 (Suppl 1): 143.
Kommentar: Abstract ohne Folgeveröffentlichung

151. **Spaide RF, Martin ML, Slakter J, Yannuzzi LA, Sorenson J, Guyer DR, Freund KB.** Treatment of idiopathic subfoveal choroidal neovascular lesions using photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol* 2002; 134 (1): 62-8.
Kommentar: Indikation wegen fehlender Arzneimittelzulassung nicht beraten.
152. **Spaide RF.** Treatment of subfoveal choroidal neovascularization associated with multifocal choroiditis and panuveitis with photodynamic therapy. *Retina* 2002; 22: 545-9.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
153. **Stokkermans TJW.** Treatment of age-related macular degeneration. *Clinical Eye and Vision Care* 2000; 12 (1-2): 15-35.
Kommentar: narrativer Review
154. **Stur M.** Moeglichkeiten und Grenzen der photodynamischen Therapie - Eine Uebersicht. [The potential and the limits of photodynamic therapy - a review]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2003; 220 (10): 654-68.
Kommentar: narrativer Review
155. **The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) research group.** Color photography vs fluorescein angiography in the detection of diabetic retinopathy in the diabetes control and complication trial. *Arch Ophthalmol* 1987; 105 (10): 1344-51.
Kommentar: narrativer Review
156. **The early treatment diabetic retinopathy study research group.** Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1987; 94 (7): 761-74.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
157. **Theodossiadis GP, Panagiotidis D, Georgalas IG, Moschos M, Theodossiadis PG.** Retinal hemorrhage after photodynamic therapy in patients with subfoveal choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241 (1): 13-8.
Kommentar: Auswertung
158. **Tholen AM, Bernasconi PP, Fierz AB, Messmer EP.** Lesefaehigkeit nach photodynamischer Therapie (PDT) fur altersabhanegige Makuladegeneration (AMD) und fuer hohe Myopie. [Reading ability after photodynamic therapy (PDT) for age-related macular degeneration (AMD) and for high myopia]. *Ophthalmologie* 2003; 100 (1): 28-32.
Kommentar: Auswertung
159. **van den Bergh H, Ballini JP, Sickenberg M.** On the selectivity of photodynamic therapy of choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *J Fr Ophthalmol* 2004; 27 (1): 75-8.
Kommentar: narrativer Review
160. **Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group.** Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report No. 1. *Ophthalmology* 2001; 108 (5): 841-52.
Kommentar: Auswertung
161. **Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular-degeneration: two-year

- results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 541-60.
Kommentar: Auswertung
162. **Verteporfin Roundtable Participants.** Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina* 2005; 25 (2): 119-34.
Kommentar: Auswertung
163. **Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants, Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group principal investigators, Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group principal investigators.** Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002; 22 (1): 6-18.
Kommentar: veraltete Übersicht; Auswertung aktualisierte Fassung aus 2005 s. Leitliniensynopse
164. **Wachtlin J, Wehner A, Heimann H, Foerster MH.** Photodynamische Therapie mit Verteporfin bei Patienten mit idiopathischer choroidaler Neovaskularisation. 2-Jahres-Ergebnisse. *Ophthalmologie* 2004; 101 (5): 489-95.
Kommentar: Indikation wegen fehlender Arzneimittelzulassung nicht beraten.
165. **Wachtlin J, Heimann H, Behme T, Foerster MH.** Long-term results after photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularizations secondary to inflammatory chorioretinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241 (11): 899-906.
Kommentar: weniger als 5 Fälle berichtet
166. **Wang LK, Kansal S, Pulido JS.** Photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to rubella retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002; 134 (5): 790-2.
Kommentar: andere Indikation als im Beratungsauftrag
167. **Wong D, Stanga P, Briggs M, Lenfestey P, Lancaster E, Li KK, Lim KS, Groenewald C.** Case selection in macular relocation surgery for age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004; 88 (2): 186-90.
Kommentar: andere Methode als im Beratungsauftrag
168. **Wormald R, Evans J, Smeeth L, Fields S.** Review: Verteporfin plus photodynamic therapy reduces loss of vision in age related macular degeneration. *Evidence-Based Medicine* 2004; 9 (1): 20.
Kommentar: Dublette Auswertung der Daten Wormald (2003)
169. **Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K.** Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002030.
Kommentar: Auswertung HTA-Synopse

9.3 Ergebnis der Auswertung der HTAs zur Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen

Titel/Autor	Jahr	Evidenz basierung	Empfehlung	Fazit der Bewertung
Ball CM. Photodynamic Phototherapy (including verteporfin) for neovascular age-related macular degeneration.	In: DR, Muthu V (Eds) STEER: Succinct and Timely Evaluated Evidence Reviews 2001; 1(10). Bazian Ltd. Wessex Institute for Health Research & Development, University of Southampton. http://www signpost-steer org/ Zugriff am 03.09.2004	Dieser HTA-Bericht beruht auf Daten aus TAP 2, VIP 1 und Daten aus dem Cochrane-Review von Wormald et al.	Die Autoren schließen sich den Empfehlungen aus den TAP- und VIP-Studien an. Keine Evidenz für eine Auswirkung des therap. Effektes auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) des Patienten oder auf die Registrierung für die Behinderten-Hilfe. Cost-Effectiveness-Studien gefordert.	Keine neuen Aussagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien. Die Auswirkungen der PDT-Therapie auf die Aktivitäten des täglichen Lebens für die Patienten bleiben unklar.
Husereau DR, Shukla V, Skidmore B, Maberrey D, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of neovascular age-related macular-degeneration: a clinical assessment.	Stand: November 2002. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2002 Technology report no 31 http://www.ccohta.ca Zugriff am 03 09 2004	Dieser HTA-Bericht beruht auf Daten aus TAP, VIP 1	Nur eine Minderzahl der Patienten mit feuchter AMD kommt für Behandlung mit PDT in Frage. Bei diesen reduziert die Behandlung mit Verteporfin-PDT die Anzahl der gesetzlichen Erblindungen nach 24 Monaten durch Verlangsamung des natürlichen Krankheitsverlaufs; die Mehrheit der Behandelten verliert weiterhin Sehschärfe. Verteporfin-PDT kann die Sehschärfe nicht bessern. Der direkte Einfluß auf Lebensqualität und Sehfunktion ist unbekannt.	Keine neuen Aussagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien. Die Auswirkungen der PDT-Therapie auf die Aktivitäten des täglichen Lebens für die Patienten bleiben unklar.
Keam SJ et al ADIS Medikamenten-Bewertung	2003	(TAP und VIP)	Die Autoren schließen sich den Empfehlungen aus den TAP- und VIP-Studien an	Keine neuen Aussagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien.

				Die Auswirkungen der PDT-Therapie auf die Aktivitäten des täglichen Lebens für die Patienten bleiben unklar.
Meads C, Salas C, Roberts T, Moore D, Fry-Smith A, Hyde C. Clinical effectiveness and cost-utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration: A systematic review and economic evaluation:	Stand: März 2003. Health Technology Assessment 2003; 7 (9): 98p.	Dieser HTA-Bericht beruht auf Daten aus TAP, VIP 1	Verteporfin-PDT verringert die Sehschärfenverschlechterung durch AMD in 12 und 24 Monaten; Effekt nicht gleichzusetzen mit Funktionsverbesserung und Lebensqualität. Subgruppenanalysen müssen kritisch betrachtet werden.	Keine neuen Aussagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien. Die Auswirkungen der PDT-Therapie auf die Aktivitäten des täglichen Lebens für die Patienten bleiben unklar.
Meads et al., Photodynamic therapy with verteporfin is effective, but how big is its effect? Results of a systematic review.	Br J. Ophthalmol 2004, 88:212-217	Dieser HTA-Bericht beruht auf Daten aus TAP, VIP	Verteporfin-PDT verlangsamt die Sehschärfenverschlechterung im Vergleich zur Plazebobehandlung;	Keine neuen Aussagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien.
Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration.	Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD002030. (TAP und VIP 2)	Dieser Review beruht auf Daten aus TAP, VIP 2 Studienziel AMD	Realistisches Ziel der PDT ist die Verlangsamung des AMD-bedingten Sehschärfenverlustes auf 12 und 24 Monate nach Erstbehandlung im Vergleich zu Plazebo; durchschnittl. 5 PDT-Behandlungen in 2 Jahren. Gepooltes relatives Risiko für ≥ 3 Zeilen Sehschärfenverlust in 12; 24 Monaten: . für alle Indikationen 0,8 <u>0,77</u> . rein okkulten CNV 0,84 <u>0,77</u> überwiegend okkulten CNV 0,99 <u>0,93</u> . überwiegend klassische CNV 0,54 <u>0,60</u> .	Das Ergebnis der gepoolten Daten scheint einen höheren Benefit der PDT bei der Indikation „no classic CNV“ als in der Originalpublikation VIP 2 aufzuweisen. Aber dennoch keine neuen Aussagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien.

9.4 Ergebnis der Auswertung der Leitlinien zur Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie und weiteren Indikationen

Leitlinie/Autor	Jahr	Evidenzbasierung	Empfehlung	Fazit der Auswerter
Agence Nationale 'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Treatment of age-related macular degeneration. (Summary)	Stand: September 2001	keine Literaturangabe	Auftrag: Evaluation der Behandlungsmöglichkeiten der AMD: Laserbehandlung bei 15 % der Pat. mit feuchter AMD (kleine, klar begrenzte Läsionen extra- und juxtafoveal) PDT: bei subfovealen Läsionen, Visus \geq 0,2; keine Langzeitergebnisse PDT wurde als einer von sechs Therapieansätzen der AMD beschrieben.	Expertenmeinung, die nicht durch Literatur untermauert wird
Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). Visudyne (TM) Therapy for the treatment of age-related macular degeneration.	Stand: 2000.	(TAP 1)	Verteoporfin-PDT bei überwiegend klassischer, subfovealer CNV bei AMD, max. 5,400 μ m größter Durchmesser, V 01, - 0,5; Alter \geq 50 J;	Indikation wurde schon 2000 der Anlage A zugeordnet
American Academy of Ophthalmology (AAO). Age-related macular degeneration. Stand: 1998. American Academy of Ophthalmology (AAO);	1998 23 (preferred practice pattern; no 1998)			Aktuellere Version wird ausgewertet (s.u.)

<p>American Academy of Ophthalmology (AAO). Age-related macular degeneration.</p>	<p>Stand: 2003.</p>	<p>basiert auf MPS-, TAP- und VIP-Studie.</p>	<p>Therapie: extrafoveal: Photokoagulation juxtafoveal: Evidenz ungenügend für die PDT subfoveal: für klassische und überwiegend klassische CNV: PDT; wenn V < 20/125 und CNV < 2 Papillenflächen, PDT nicht verfügbar oder kontraindiziert: Laserkoagulation. okkulte CNV bei V < 20/50 oder CNV < 4 Papillenflächen und V > 20/50: PDT seröse Pigmentepithelabhebungen: keine Empfehlung.</p>	<p>Extra- und juxtafoveal keine Beratungsthemen; Subfoveal überwiegend klassische CNV bei AMD bereits in Anlage A angeordnet. Okkulte CNV analog zu den Empfehlungen der Autoren der VIP 2 Studien</p>
<p>American Optometric Association (AOA). Care of the patient with age-related macular degeneration.</p>	<p>Stand: Februar 1999.</p>		<p>Vorschläge zum Management von AMD Patienten.</p>	<p>PDT wird nicht erwähnt, da Leitlinie veraltet</p>
<p>Meads C, Moore D, West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC). The clinical effectiveness and cost utility of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. (DPHE Report No. 24: 48)</p>	<p>Stand: 2001.</p>	<p>(TAP)</p>	<p>Empfehlungen: Kostenkalkulation für Kanada und Forderung nach weiteren RCTs</p>	<p>Nicht beratungsrelevante Indikation</p>
<p>Medical Services Advisory Committee (MSAC). Photodynamic Therapy with Verteporfin for Macular Degeneration.</p>	<p>Stand: August 2001.</p>	<p>u. a. TAP, Wormald, Alberta,</p>	<p>public funding should only support PDT bei vorwiegend klass. subfovealer CNV bei (altersbedingter) Makuladegeneration;</p>	<p>Nicht beratungsrelevante Indikation</p>

<p>National Institut for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. (Technology Appraisal Guidance 68)</p>	<p>Stand: September 2003.</p>	<p>(TAP , VIP)</p>	<p>PDT empfohlen für die Behandlung subfovealer, rein klassischer CNV bei AMD mit V \geq 6/60; PDT nicht empfohlen für subfoveale, überwiegend klassische CNV bei AMD;</p>	<p>Beratungsrelevante Indikationen sind nicht erwähnt.</p>
<p>Stellungnahme der DOG/ BVA zu der aktuellen Therapie der neovaskulären AMD</p> <p>Ohne chirurgische Therapieansätze.</p>	<p>Stand: Mai 2005.</p>	<p>„basieren auf den derzeit verfügbaren Ergebnissen klinischer Studien zur Laser- und Pharmakotherapie der neovaskulären AMD.“</p>	<p>Empfehlung, wenn initiale Sehschärfe \geq 0,05: extrafoveoläre, rein klassische CNV: thermische Laserkoagulation - <u>subfoveale/juxtafoveale CNV bei vorwiegend klassischer CNV, oder bei okkulten CNV \leq 4 Papillenflächen mit eindeutiger Progression:</u> PDT <u>subfoveale, minimal klassische CNV: PDT oder Pegaptanib möglich</u> okkulte Membran ohne Progression, Pigmentepithelabhebungen (PED), retinale angiomatöse Proliferationen (RAP), retinale chorioidale Anastomosen (RCA): PDT kontraindiziert. Kombination aus PDT und Triamcinolon nur in Einzelfällen sinnvoll.</p>	<p>Subfoveale CNV bei Myopie: Empfehlung analog zu Autorenenempfehlung VIP 1 Subfoveale okkulte CNV: Empfehlung stärker einschränkend als Autorenenempfehlung VIP 2</p>

<p>Verteoporfin Roundtable Participants: Guidelines for using Verteporfin (Visudyne) in Photodynamic Therapy for choroidal neovascularization due to age-related degeneration and other causes: update</p>	<p>Retina, the journal of retinal and vitreous diseases, 2005, volume 25, number 2, 119-134</p>	<p>Best verfügbare Evidenz einschl. Expertenempfehlung, wo keine bessere Evidenz verfügbar</p>	<p>PDT sollte durchgeführt werden bei:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ursache AMD <ol style="list-style-type: none"> a. überwiegend klassische CNV b. okkulte CNV ohne klassischen Anteil mit kürzlicher Krankheitsprogression c. relativ kleine minimal klassische CNV 2. Lokalisation der CNV subfoveal oder juxtafoveal 3. Andere CNV-Ursachen mit schlechtem Spontanverlauf 4. Sehschärfe auf einem Niveau, wo weiterer Verlust als einschneidend für die Lebensqualität des Patienten erkannt wird 5. Läsionsgröße: (AMD) Patienten mit entweder minimal klassischer CNV (≤ 4 Papillenflächen) oder okkulten CNV ohne klassischen Anteil (≤ 4 Papillenflächen oder > 4 Papillenflächen mit Visus ($\leq 0,4p$)) 	<p>Subfoveale CNV bei Myopie und subfoveale okkulte CNV: analog zu Autorenenempfehlung VIP</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------

9.5 Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas „Photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie“ im Bundesanzeiger

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1573 A]
des Bundesausschusses
der Ärzte und Krankenkassen
über weitere Beratungsthemen
zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1
Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 29. August 2002

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zu Lasten der GKV angewendet werden darf. Gemäß Nummer 5 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) veröffentlicht der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

In seiner Sitzung am 29. August 2002 hat der Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ beschlossen, als weiteres prioritäres Thema die

„Photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie“
zu beraten.

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtung, Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen sowie von Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges des Ausschusses innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Auf dem Seidenberg 3a, 53721 Siegburg, Telefon: 0 22 41/93 88 25 (-24).

Köln, den 29. August 2002

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

9.6 Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas „Photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie“ im Deutschen Ärzteblatt

Weitere Beratungsthemen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

vom 29. August 2002

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprü-

fung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zulasten der GKV angewendet werden darf. Gemäß Nr. 5 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) veröffentlicht der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss

„Ärztliche Behandlung“ diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

In seiner Sitzung am 29. August 2002 hat der Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ beschlossen, als weiteres prioritäres Thema die

„Photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie“

zu beraten.

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapie-richtung, Sachverständigen der medizini-

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 99 | Heft 40 | 4. Oktober 2002

A 2647

schon Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen sowie von Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges des Ausschusses innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der

Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Auf dem Seidenberg 3 a, 53721 Siegburg, Telefon: 0 22 41/ 93 88 25/24

Köln, den 29. August 2002

Bundesausschuss der Ärzte
und Krankenkassen

Der Vorsitzende
J u n g

9.7 Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas „Photodynamische Therapie bei den Indikationen ‚rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makulopathie‘, ‚juxtafoveoläre CNV‘, ‚sekundäre CNV nach Chorioretinitis larer Genese‘ im Bundesanzeiger

[1869 A]

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über ein Beratungsthema
zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 27. Mai 2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der GKV verordnet werden darf. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ vom 27. Mai 2004 wird das bereits veröffentlichte Beratungsthema „Photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie“ (Bekanntmachung vom 29. August 2002, BAnz. S. 23 700) erweitert um folgende Indikationen beraten:

- „Photodynamische Therapie (PDT) bei den Indikationen
- rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation (CNV) bei altersabhängiger Makulopathie
 - juxtafoveoläre CNV
 - sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese“

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgebenden Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtungen, den Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen (pdt@g-ba.de).

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Siegburg, den 27. Mai 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Dr. R. H e s s

9.8 Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas „Photodynamische Therapie bei den Indikationen ‚rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makulopathie‘, ‚juxtafoveoläre CNV‘, ‚sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese‘ im Deutschen Ärzteblatt

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntmachungen

Bekanntmachung

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über ein Beratungsthema zu Überprüfungen gemäß § 135,
Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)**

vom 27. Mai 2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V darüber, ob eine neue Methode ambulant zulasten der GKV verordnet werden darf. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ vom 27. Mai 2004 wird das bereits veröffentlichte Beratungsthema „Photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie“ (BAnz 17. 10. 2002) erweitert um folgende Indikationen beraten:

**„Photodynamische Therapie (PDT)
bei den Indikationen“**

- rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation (CNV) bei alterabhängiger Makulopathie
- juxtafoveoläre CNV

- sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgebenden Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtungen, den Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen (pdt@g-ba.de).

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

Siegburg, den 27. Mai 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Dr. R. Hess

9.9 Fragenkatalog

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“

19.09.2002

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur

Photodynamischen Therapie bei pathologischer Myopie

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zu Lasten der GKV angewendet werden darf.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme indem Sie Ihre Antworten auf unserer Fragen durch Angabe von Quellen (z.B. wiss. Literatur, Studien, Konsensusergebnisse, Leitlinien) belegen.

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse, in denen Sie diejenigen wiss. Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Methode maßgeblich sind.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“

Fragenkatalog zur Photodynamischen Therapie (PDT) bei pathologischer Myopie

Fragen zur Technik

- A) Beschreiben Sie die Methodik der Therapie und benennen Sie die Einzelkomponenten des Behandlungssystems. Gibt es verschiedene Verfahren, wie werden diese bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen ?
- B) Kann diese Behandlung nur durch Ärzte durchgeführt werden ?
- C) Benennen Sie die Zweckbestimmungen, auf die sich die CE-Zulassung des Lasersystems bezieht. Ergänzen Sie diese Angaben um die Risikoanalysen, klinischen Bewertungen sowie gegebenenfalls klinischen Prüfungen, die der CE-Zulassung zugrunde liegen.
- D) In welchem Zulassungsstadium befindet sich (national und international) das verwendete Arzneimittel ? Welche Unterlagen wurden hierzu von welcher Stelle vorgelegt ?

Fragen zur Therapie

Fragen zum therapeutischen Nutzen

- 1. Wie ist die pathologische Myopie definiert? Gibt es internationale / nationale Unterschiede?
- 2. Auf welches Krankheitsstadium / Komplikation der pathologischen Myopie bezieht sich Ihre Stellungnahme? (Frage nach der Anwendungsindikation z.B. choroidale Neovaskularisation bei pathologischer Myopie)
- 3. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird diese Anwendungsindikation eindeutig festgelegt und abgegrenzt ? Geben Sie Sensitivität und Spezifität dieser Parameter an.
- 4. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung dieser Erkrankung (in Nr. 2 von Ihnen benannte Indikation) und wie ist deren Spontanverlauf ?
- 5. Welche dieser Ziele sind in welchem Stadium der Erkrankung (in Nr. 2 von Ihnen benannte Indikation) mit der PDT zu erreichen ? Wie häufig und wie vollständig werden diese Ziele erreicht ?
- 6. Mit welcher Diagnostik wird das therapeutische Ergebnis beurteilt ?
- 7. Wie lange hält der Behandlungserfolg vor? Können Aussagen über die jährliche Frequenz von Folgetherapiesitzungen gemacht werden? Wie hoch ist der jährliche prozentuale Anteil an Therapieversagern nach erfolgreichem Beginn einer PDT ?
- 8. Wie ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit der PDT im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf ?
- 9. Ist die Behandlung mit PDT alternativ oder additiv anzuwenden? Werden andere Methoden hierdurch überflüssig ?

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“

10. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der PDT verbunden ?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

10. Welche Methoden stehen zur Behandlung dieser Erkrankung (in Nr. 2 von Ihnen benannte Indikation) grundsätzlich zur Verfügung ?

11. Ist angesichts dieser Behandlungsalternativen die Behandlung mit der PDT erforderlich und wenn ja warum ?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

12. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankung (in Nr. 2 von Ihnen benannte Indikation) in Deutschland ?

13. Wie werden sich diese Raten unter Berücksichtigung des demografischen Faktors in den nächsten 5 Jahren voraussichtlich verhalten ?

14. Wie hoch sind die jährlichen Behandlungskosten einer PDT einschließlich Kontrolluntersuchungen pro Patient ?

15. Wie hoch sind die Behandlungskosten einschließlich begleitender Diagnostik unter PDT im Vergleich zu der bisher möglichen Therapie ?

16. Können andere direkte und indirekte Kosten der GKV durch den Einsatz der PDT vermieden werden, in welcher Höhe ist damit zu rechnen ?

9.10 Fragenkatalog zum Ergänzungsantrag

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß §91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“

Stand: April 2004

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur

Photodynamischen Therapie (PDT) bei den Indikationen

a) rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation (CNV) bei altersabhängiger Makulopathie

b) juxtafoveoläre CNV

c) sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese

Der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß §91 Abs. 5 SGB V überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zu Lasten der GKV angewendet werden darf.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme indem Sie Ihre Antworten auf unserer Fragen durch Angabe von Quellen (z.B. wiss. Literatur, Studien, Konsensusergebnisse, Leitlinien) belegen.

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse, in denen Sie diejenigen wiss. Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Methode maßgeblich sind.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß §91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“

Fragenkatalog zur Photodynamischen Therapie (PDT) bei den o.g. Indikationen

Fragen zur Technik

- A) Beschreiben Sie die Methodik der Therapie und benennen Sie die Einzelkomponenten des Behandlungssystems. Gibt es verschiedene Verfahren, wie werden diese bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen ?
- B) Kann diese Behandlung nur durch Ärzte durchgeführt werden ?
- C) Benennen Sie die Zweckbestimmungen, auf die sich die CE-Zulassung des Lasersystems beziehen. Ergänzen Sie diese Angaben um die Risikoanalysen, klinischen Bewertungen sowie gegebenenfalls klinischen Prüfungen, die der CE-Zulassung zugrunde liegen.
- D) In welchem Zulassungsstadium befindet sich (national und international) das verwendete Arzneimittel? Welche Unterlagen wurden hierzu von welcher Stelle vorgelegt?

Fragen zur Therapie

Fragen zum therapeutischen Nutzen

- 1. Wie ist die
 - a) rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation (CNV) bei altersabhängiger Makulopathie
 - b) juxtafoveoläre CNV
 - c) sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese
definiert? Gibt es internationale / nationale Unterschiede?
- 2. Frage nach der Anwendungsindikation z.B. bei
 - a) okkulten CNV ohne klassischen Anteil mit Krankheitsprogression in welchem Zeitraum?, Welche Läsionsgröße?, Welcher Mindestvisus bei Erst- und Folgebehandlungen?, Limitierung der Anzahl der maximal durchzuführenden PDT? Welche Ursachen für die okkulte CNV?, Stellen Pigmentepithelabhebungen (serös oder fibrös) als Bestandteil der CNV eine Kontraindikation für die Durchführung einer PDT dar?, etc.
 - b) juxtafoveolärer CNV, Ursache?, Abgrenzung zur Anwendung von Laserkoagulation?, Größe/Klassifikation der CNV?, etc.
 - c) sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese; Verfahren bei Chorioretinitis bekannter Genese oder idiopathischer Genese?, etc
- 3. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird diese Anwendungsindikation eindeutig festgelegt und abgegrenzt ? Geben Sie Sensitivität und Spezifität dieser Parameter an.
- 4. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung dieser Erkrankungen (in Nr. 2a-2c von Ihnen benannte Indikationen) und wie ist deren Spontanverlauf ?

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß §91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“

5. Welche dieser Ziele sind in welchem Stadium der Erkrankungen (in Nr. 2a-2c von Ihnen benannte Indikationen) mit der PDT zu erreichen ? Wie häufig und wie vollständig werden diese Ziele erreicht ?
6. Mit welcher Diagnostik wird das therapeutische Ergebnis beurteilt ?
7. Wie lange hält der Behandlungserfolg vor? Können Aussagen über die jährliche Frequenz von Folgetherapiesitzungen gemacht werden? Wie hoch ist der jährliche prozentuale Anteil an Therapieversagern nach erfolgreichem Beginn einer PDT ?
8. Wie ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit der PDT im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf ?
9. Welche Studien/ wissenschaftlichen Ergebnisse veranlassen zu der Annahme, dass juxta- und subfoveoläre Lage gleichwertig einzustufen seien und dass allein die Tatsache des Bestehens einer CNV als gemeinsamer Endstrecke verschiedener Erkrankungen, die lediglich symptomatisch und nicht kausal durch die PDT behandelt wird, einen Behandlungserfolg erwarten lässt - unabhängig von der Ursache?
10. Ist die Behandlung mit PDT alternativ oder additiv anzuwenden? Werden andere Methoden hierdurch überflüssig ?
11. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der PDT verbunden ?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

10. Welche Methoden stehen zur Behandlung dieser Erkrankungen (in Nr. 2a-2c von Ihnen benannte Indikationen) grundsätzlich zur Verfügung ?
11. Ist angesichts dieser Behandlungsalternativen die Behandlung mit der PDT erforderlich und wenn ja warum ?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

12. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankungen (in Nr. 2a-2c von Ihnen benannte Indikationen) in Deutschland ?
13. Wie werden sich diese Raten unter Berücksichtigung des demografischen Faktors in den nächsten 5 Jahren voraussichtlich verhalten ?
14. Wie hoch sind die jährlichen Behandlungskosten einer PDT einschließlich Kontrolluntersuchungen pro Patient ?
15. Wie hoch sind die Behandlungskosten einschließlich begleitender Diagnostik unter PDT im Vergleich zu der bisher möglichen Therapie ?
16. Können andere direkte und indirekte Kosten der GKV durch den Einsatz der PDT vermieden werden, in welcher Höhe ist damit zu rechnen ?

9.11 Synopse der Stellungnahmen

Fragen zur Technik	Institution
<p>A) Beschreiben Sie die Methodik der Therapie und benennen Sie die Einzelkomponenten des Behandlungssystems. Gibt es verschiedene Verfahren, wie werden diese bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?</p>	<p>Photochemische Kombinationstherapie aus: lichtaktivierbarer Farbstoff (Photosensibilisator) lokale Aktivierung im Auge mittels Laserlicht in einer, von diesem Farbstoff absorbierten Wellenlänge</p> <p>Es wird ein chemischer Prozeß in Gang gesetzt, der Sensibilisatormoleküle in der Wand der pathologischen Gefäßneubildung aktiviert und so zu einem Verschuß der Gefäßaussprossung führt.</p> <p>Für die Verwendung am Auge ist nur der Farbstoff Verteporfin in klinischen Studien erprobt.</p> <p>6 mg Verteporfin pro m² Körperoberfläche werden in einer 10-minütigen Infusion verabreicht;</p> <p>5 Minuten nach Ende der Infusion wird die Beleuchtung der Gefäßneubildung des Augenhintergrundes mit einer Lichtdosis von 50 mJ/cm² durchgeführt (~ 83 Sekunden Bestrahlungsdauer).</p>
<p>B) Kann diese Behandlung nur durch Ärzte durchgeführt werden</p>	<p>Indikationsstellung und Behandlung kann nur durch Augenärzte mit Kenntnissen in der Erkennung und Identifizierung von Gefäßneubildungen am Augenhintergrund erworben haben und in die Behandlungsmodalitäten eingewiesen sind (zertifizierte Kurse bei DOG/BVA).</p>
<p>C) Benennen Sie die Zweckbestimmungen, auf die sich die CE-Zulassung</p>	<p>Es wird auf die Unterlagen der Laserhersteller Coherent und Carl Zeiss verwiesen.</p>
	<p>DOG/BVA 2002 DOG/BVA 2004</p>
	<p>Novartis 2004</p>
	<p>DOG/BVA 2002 DOG/BVA 2004</p>
	<p>Novartis 2004</p>
	<p>DOG/BVA 2002 DOG/BVA 2004</p>

des Lasersystems beziehen. Ergänzen Sie diese Angaben um die Risikoanalysen, klinischen Bewertungen sowie gegebenenfalls klinischen Prüfungen, die der CE-Zulassung zugrunde liegen.	Keine Aussage	Novartis 2004
D) In welchem Zulassungsstadium befindet sich (national und international) das verwendete Arzneimittel? Welche Unterlagen wurden hierzu von welcher Stelle vorgelegt?	<ul style="list-style-type: none"> • Dezember 1999: Zulassung in der Schweiz (keine Aussage zur Indikation) • April 2000: Zulassung in den USA (keine Aussage zur Indikation) • Juni 2000: Zulassung in Kanada, Argentinien, Brasilien und Malta (keine Aussage zur Indikation) • Juli 2000 in Deutschland für die „überwiegen klassische, subfoveoläre CNV bei AMD“ • März 2001 in Deutschland für die „subfoveoläre CNV infolge pathologischer Myopie“ • August 2002 in Deutschland (und über 30 andere Länder) für die „okkulte subfoveoläre CNV mit Krankheitsprogression infolge AMD“. 	DOG/BVA 2004
	Die Zulassung innerhalb der EU beruht auf der „Verteporfin in Photodynamic Therapy (= VIP) Studie.	Novartis 2004
Fragen zur Therapie		
Fragen zum therapeutischen Nutzen		
1. Wie ist die	Definition der unterschiedlichen Subtypen erfolgt mittels Fluoreszein-Angiographie (FLA) – dies hat zu weltweit einheitlichen Unterteilungskriterien geführt. Dabei werden die unterschiedlichen Typen der CNV (fluoreszenzangiographisch: vorwiegend klassisch, minimal klassisch, okkult) und die unterschiedlichen Lokalisationen im Bezug auf die Fovea (sub-, juxta- und extrafoveolär) berücksichtigt.	DOG/BVA 2002 DOG/BVA 2004
a) rein okkulte subfoveoläre, chorioidale Neovaskularisation (CNV) bei altersabhängiger Makulopathie	Okkult: in der FLA sichtbare irreguläre Hyperfluoreszenz mit unscharfen Grenzen. Subfoveolär: die CNV-Membran muß das Zentrum der foveolären avaskulären Zone einschließen Zusätzlich erforderlich: kurzfristige Krankheitsprogression (bedeutet: vorliegen einer subretinalen Blutung oder, innerhalb der letzten 12 Wochen, dokumentierter signifikanter Visusverlust (> 1 Zeile) bzw. dokumentierte Größenzunahme (> 10 %).	DOG/BVA 2004

	<p>Krankhafte Blutgefäße wachsen aus der Chorioidea (Aderhaut) durch die Bruch'sche Membran. Durch Austritt von Blut und seröser Flüssigkeit werden die Nervenzellen der Netzhaut vom Pigmentepithel, das sie ernährt, abgehoben und sterben ab.</p> <p>Im Rahmen dieses Prozesses treten Metamorphopsien und reduzierte Farbwahrnehmung auf.</p> <p>Bei weiterem Verlauf fällt die Sehschärfe ab, der Verlust der Lesefähigkeit, bis zur Erblindung im Sinne des Gesetzes innerhalb weniger Wochen.</p>	Novartis 2004
b) juxtafoveoläre CNV	<p>Die angiographisch abgrenzbare CNV (minimal oder überwiegend klassische CNV) reicht bis nahe an das Zentrum der Fovea heran (1 - 199 µm), betrifft das Zentrum der Fovea aber nicht.</p>	DOG/BVA 2004
	1 – 200 µm Abstand bis zur Fovea	Novartis 2004
c) sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese definiert? Gibt es internationale/nationale Unterschiede?	<p>Ist eine postinflammatorische chorioidale Neovaskularisation - eine Bezeichnung für die gemeinsame Endstrecke verschiedener entzündliche Erkrankungen, die alle zu einer CNV führen können.</p> <p>Dies sind z. B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - POHS (Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome) - Punctate Inner Choriodopathy (PIC) - Multiple Choroiditis mit Panuveitis (MFCP) <p>Bei Patienten unter 50 Jahren ohne entzündliche Veränderungen wird eine subfoveoläre CNV als idiopathisch bezeichnet.</p> <p>Es gibt keine nationalen oder internationalen Unterschiede bei der Definition dieser Begrifflichkeiten.</p>	DOG/BVA 2004
2. Frage nach der Anwendungsindikation z.B. bei		
a) okkulter CNV ohne klassischen Anteil mit Krankheitsprogression in welchem Zeitraum?, Welche Läsionsgröße?, Welcher Mindestvisus bei Erst- und Folgebehandlungen?, Limitierung der Anzahl der maximal durchzuführenden PDT? Welche Ursachen für die okkulte CNV?, Stellen Pigmentepithel-	<p>Die PDT ist in Deutschland zugelassen: bei okkultem subfoveolärer CNV mit dokumentierter Krankheitsprogression bei AMD.</p> <p>Die dokumentierte Krankheitsprogression ist definiert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorliegen einer intra- oder subretinalen Blutung, oder - dokumentiertem Visusverlust von mindestens 1 Visusstufe innerhalb der letz- 	DOG/BVA 2004

<p>abhebungen (serös oder fibrös) als Bestandteil der CNV eine Kontraindikation für die Durchführung einer PDT dar?, etc.</p>	<p>ten 3 Monate, oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - dokumentiertem Nachweis eine Längenwachstums (größter linearer Durchmesser) von > 10 % innerhalb der letzten 3 Monate (fluoreszenzangiographisch). <p>Nach internationaler Kriterien sollen weitere Parameter Berücksichtigung finden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kleinere Läsion (≤ 4 MPS-DA) - Visus 0,1 – 0,5 <p>Größere Läsionen (> 4 MPS-DA) sollen nur bei Visus $\leq 0,3$ oder weniger für die Behandlung mit PDT in Betracht gezogen werden.</p> <p>Die genaue Ursache der Erkrankung ist bis heute nicht geklärt – bei der PDT handelt es sich um eine symptomatische Therapie – die alleinige Indikationsgrundlage ist die klinische und fluoreszenzangiographische Abklärung des Vorliegens einer subfoveolären, rein okkulten CNV.</p> <p>Die PDT ist eine Mehrfach-Therapie – die Anzahl der max. durchzuführenden PDT richtet sich, unter Berücksichtigung von Sehkraft und Läsionsgröße, nach dem fluoreszenzangiographischem Befund. Die Behandlung wird so lange wiederholt, bis auf den angiographischen Aufnahmen keine Flüssigkeits-Leckage mehr erkennbar ist.</p> <p>Die Assoziation einer okkulten CNV mit einer serösen Pigmentepithelabhebung ist eine Kontraindikation für die Durchführung einer PDT.</p>	
<p>b) juxtafoveolärer CNV, Ursache?, Abgrenzung zur Anwendung von Laserkoagulation?, Größe/Klassifikation der CNV?, etc.</p>	<p>Behandlung juxtafoveolärer CNV mittels Laser kann eine akute Visusminderung induzieren; bei ungenügender Therapie der zentralen Anteile der CNV besteht das Risiko einer subfoveolären Ausbreitung der CNV mit Visusverlust im ersten Jahr von 60 %.</p> <p>Deshalb empfiehlt die gemeinsame Kommission von DOG und BVA, die juxtafoveoläre Lage einer CNV im Hinblick auf die Indikationsstellung der PDT als gleichwertig zu einer subfoveolären einzustufen.</p>	<p>DOG/BVA 2004</p>
<p>c) sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese; Verfahren bei Chorioretinitis bekannter Genese oder idiopathischer Genese?, etc</p>	<p>Für die gemeinsame Kommission der DOG/BVA ist die Genese der Entzündung im Rahmen der postentzündlichen CNV von untergeordneter Wichtigkeit – durch die gemeinsame Endstrecke der pathologischen Prozesse am Augenhintergrund habe sich sekundär eine CNV gebildet, von der, unbehandelt, ein erheblicher Verlust des Sehvermögens droht. Die DOG/BVA sieht die PDT dabei als einzige Behandlungsoption bei subfovealer CNV, bei extrafovealer Lage könne die PDT sinnvoll sein.</p>	<p>DOG/BVA 2004</p>

	<p>Unterschiedliche Ursachen und augenspezifische Entzündungen können sekundär zur Entwicklung einer CNV führen.</p>	<p>Novartis 2004</p>
<p>3. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird diese Anwendungsindikation eindeutig festgelegt und abgegrenzt? Geben Sie Sensitivität und Spezifität dieser Parameter an.</p>	<p>Visus/ Sehvermögen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ bestmögliche Sehschärfe ○ Metamorphopsien (Amslergittertest) <p>Eventuell: Gesichtsfelduntersuchung</p> <p>Funduskopie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ subretinaler Erguss bzw. Blut ○ Anzeichen einer AMD (Drusen, Pigmentepithelveränderungen, etc. <p>Fluoreszenzangiographie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lokalisation der CNV ○ Größe der CNV (MPS Papillenflächen) ○ Zusammensetzung der CNV („klassischer“ Anteil) <p>In der Augenheilkunde anerkannte, morphologisch deskriptive Merkmale.</p> <p>Fluoreszeinangiographie: Sensitivität und Spezifität können nicht anhand eines gegebenen Standards bestimmt werden.</p> <p>Die FDA nennt 9 % die diagnostische Diskrepanz zwischen FLA-Arzt und Reading-Center (Referenzzentrum) betreffend falsch positiver Werte.</p> <p>Im Rahmen diabetischer retinaler Veränderungen wird die Reproduzierbarkeit der Befunde mit 80 – 90 % angegeben.</p> <p>Aufgrund der Schwankungsbreite der Interpretation und der Komplexität der Untersuchungsbefunden sind qualitätsfördernde Maßnahmen und Leitlinien zur Interpretation von angiographischen Befunden sinnvoll.</p>	<p>DOG/BVA 2004</p>
<p>4. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung dieser Erkrankungen (in Nr. 2a-2c von Ihnen benannte Indikationen) und wie ist deren Spontanverlauf?</p>	<p>Okkulte CNV ohne klassischen Anteil mit dokumentierter Krankheitsprogression bei AMD: Visusstabilisierung; Aufhalten des Verlustes der zentralen Sehschärfe ; Erhalt von zentralem Gesichtsfeld und der Kontrastsensitivität.</p> <p>Juxtafoveolär: Ziel: die Ausbreitung der CNV auf die Fovea zu verhindern; dadurch Vermeidung der Verschlechterung des Sehvermögens, Vermeidung von Gesichtsfelddefekten (bei ALK möglich).</p> <p>Chorioretinitis: pathologische Veränderungen sollen in ihrer Entwicklung gestoppt werden, bevor sie zu einem bleibenden Schaden geführt haben.</p>	<p>DOG/BVA 2004</p>

	Behandlungsansatz mittels PDT durchaus erfolgversprechend.	Novartis 2004
5. Welche dieser Ziele sind in welchem Stadium der Erkrankungen (in Nr. 2a-2c von Ihnen benannte Indikationen) mit der PDT zu erreichen? Wie häufig und wie vollständig werden diese Ziele erreicht	Laut DOG/ BVA kann eine CNV umso besser behandelt werden, je früher sie diagnostiziert und behandelt wird. Je kleiner die Läsion, je größer der therapeutische Nutzen der PDT.	DOG/BVA 2002 DOG/BVA 2004
6. Mit welcher Diagnostik wird das therapeutische Ergebnis beurteilt?	Klinisch: - Funktionsprüfung des Sehvermögens - ophthalmologische Untersuchung des Augenhintergrundes Fluoreszenzangiographisch: 3 Monate nach PDT (Mikroperimetrie und Kontrastsensitivität wünschenswert, aber für tägliche Routine nicht geeignet).	DOG/BVA 2004
7. Wie lange hält der Behandlungserfolg vor? Können Aussagen über die jährliche Frequenz von Folge-therapiesitzungen gemacht werden? Wie hoch ist der jährliche prozentuale Anteil an Therapieversagern nach erfolgreichem Beginn einer PDT?	Okkulte CNV bei AMD: auf 24 Monate bei behandelter Gruppe 45 % Visusstabilisierung (= Visusverlust < 3 Zeilen); Kontrollgruppe Visusstabilisierung 32 %. Wiederholung der PDT: - laut VIP-Kriterien: 3,5 PDT im 1. Jahr, 1,9 im 2. Jahr, 0,4 im dritten Jahr; - DAVID: 1,7 Behandlungen im ersten Jahr Therapieversager laut VIP: nach 2 Jahren 29 % (= schwerer Visusverlust, ≥ 6 Zeilen) in der PDT-Gruppe; 47 % der Plazebo-Gruppe. Post-inflammatorische CNV: Gruppe heterogen und selten; insgesamt günstigeres Ansprechen; einzelne Veröffentlichungen sprechen von o 1,7 bis 1,86 Behandlungen im ersten Jahr, 0,75 Behandlungen im 2. Jahr. o Frequenz der Therapieversager aufgrund der Studienlage nicht benennbar.	DOG/BVA 2004
8. Wie ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit der PDT im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf?	Laserkoagulation: Wissenschaftlicher Ergebnisnachweis existiert. Effekt: durch unspezifische Hitzeverödung des gesamten, erkrankten Netzhautareals. <u>AMD:</u> Bei der MPS-Studie, mit Langzeitverlauf von 5 Jahren, zeigt sich erst nach über 2 Jahren ein Behandlungserfolg zugunsten der behandelten Gruppe.	DOG/BVA 2002 DOG/BVA 2004

	<p>Unmittelbar nach der Koagulation erlitten 3mal mehr behandelte Patienten als jene der Kontrollgruppe einen ausgeprägten Verlust des zentralen Sehvermögens – deshalb hat diese Behandlungsmethode zur Behandlung <u>zentraler</u> Läsionen klinisch keine Akzeptanz gefunden.</p> <p><u>POHS:</u></p> <p>Eine Studie zeigt die Ausbreitung chorioretinaler Lasernarben: 152 µm/Jahr innerhalb der ersten 2 Jahre, anschließend 22 µm/Jahr. Deshalb behandeln viele Netzhautexperten juxtafoveoläre CNV lieber mittels PDT als mit ALK.</p> <p>Durch PDT lässt sich die Sehschärfe stabilisieren, bzw. geringfügig verbessern; der Effekt der Laserkoagulation nähert sich dem Spontanverlauf.</p> <p><u>Experimentelle chirurgische Verfahren:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Exzision der CNV</u> (Ziel: orientierendes Sehvermögen); bei extrafovealer Lage der CNV bei entzündlicher Genese als Alternative zur PDT. 2. <u>Makulatranslokation:</u> kleine, nicht randomisierte Patientengruppen ohne Kontrollkollektiv; mehrere, chirurgisch aufwendige, zeitintensive operative Eingriffe in Vollnarkose – nur in ausgewählten Fallkonstellationen als Therapieoption denkbar. <p><u>Experimentelle Verfahren:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>transpupillare Thermotherapie (TTT)</u> thermische Koagulation der CNV und der darüber befindlichen Netzhaut; Pilotstudien ohne Kontrollgruppen – nach Kriterien der evidence based medicine ist ein positiver Effekt der TTT auf die exsudative AMD bisher nicht nachgewiesen. 2. <u>intravitreale Gabe von Triamcinolon</u> klinische Fallserien, mit unterschiedlichen Ausgangsbefunden – positive Beeinflussung des natürlichen Verlaufs durch die Therapie bisher nicht dargelegt. 3. <u>intravitreale Gabe von Antikörpern gegen Wachstumshormone</u> <p><u>Strahlentherapie:</u> weder anatomisch noch funktional eine Stabilisierung oder Besserung – mittlerweile als obsolet zu betrachten</p>	
	<p>Laserkoagulation war bis zur Einführung der PDT die einzige zur Verfügung stehende Therapie – sie wurde bisher durch den gemeinsamen Bundesausschuß nicht begutachtet.</p>	<p>Novartis 2004</p>

<p>9. Welche Studien/ wissenschaftlichen Ergebnisse veranlassen zu der Annahme, dass juxta- und subfoveoläre Lage gleichwertig einzustufen seien und dass allein die Tatsache des Bestehens einer CNV als gemeinsamer Endstrecke verschiedener Erkrankungen, die lediglich symptomatisch und nicht kausal durch die PDT behandelt wird, einen Behandlungserfolg erwarten lässt - unabhängig von der Ursache?</p>	<p>Sub-/ Juxtafoveal bezeichnen die Lage der CNV, bezeichnen aber nicht unterschiedliche Krankheitsbilder.</p> <p>Die zugrundeliegende Pathologie ist bei verschiedenen Krankheiten identisch.</p> <p>Laser-induziertes Narbengewebe kann sich noch für Jahre ausbreiten – und so zu zentraler Erblindung von (primär juxtafoveal) gelaserten Patienten führen.</p> <p>Es wird vermutet, dass bei der Entstehung einer CNV biochemische Veränderungen in der Bruch'schen Membran und dem retinalen Pigmentepithel zugrunde liegen, die zu einer erhöhten Konzentration von VEGF (vascular endothelial growth factor) führen. Diese Faktoren können durch Ablagerung von Abfallprodukten (AMD), durch entzündliche Veränderungen in Aderhaut, RPE oder äußerer Netzhaut (POHS, MPCS,...), durch Trauma (Myopie, post-traumatisch) bewirkt werden.</p> <p>Das photothrombotische Wirkungsprinzip der PDT wird dadurch nicht beeinflusst – aber die unterschiedlichen Erfolgsquoten der Therapie werden durch die unterschiedlich hohen VEGF-Konzentrationen erklärt, die ein Wiedereinwachsen der CNV beeinflussen.</p> <p>Laut DOG/ BVA beruhen also die unterschiedlichen Erfolge der Therapie weniger auf der Grunderkrankung, als auf anderen Faktoren (Heilungsmöglichkeiten beim jüngeren Körper häufig besser als beim älteren), gleichzeitiges Vorliegen einer Katarakt bei AMD, deshalb geringere effektive Bestrahlungsdosis als bei jungen Patienten; klassische CNV hat besseres Ergebnis als minimal klassische.</p>	<p>DOG/BVA 2004</p>
	<p>Die gemeinsame Expertenkommission von BVA und DOG hat aufgrund ihrer klinischen Erfahrung und Daten die juxtafoveale Lage hinsichtlich der Indikationsstellung der PDT der subfovealen Lage als gleichwertig eingestuft.</p>	<p>Novartis 2004</p>
<p>10. Ist die Behandlung mit PDT alternativ oder additiv anzuwenden? Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?</p>	<p>PDT ersetzt keine andere Therapie.</p> <p>Kann aber in Addition zu vergrößernden Sehhilfen wirken, bzw. deren Einsatz erst sinnvoll machen.</p> <p>Über neuere Therapieansätze (PDT in Kombination mit anderen Methoden) liegen noch keine längeren Beobachtungszeiten bzw. randomisierte Studien vor.</p>	<p>DOG/BVA 2004</p>
<p>11. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der PDT verbunden?</p>	<p>Insgesamt sicheres Behandlungsverfahren mit günstigem Nebenwirkungsprofil.</p> <p>Das Sicherheitsprofil des Verteporfin kommt dem des Plazebo nahe.</p> <p>Klinisch relevante Nebenwirkung laut Metaanalysen waren kurzzeitige Sehstörungen des Studienauges, einschließlich akute erhebliche Sehverschlechterung in 1 –</p>	<p>DOG/BVA 2004</p>

	<p>5 % der behandelten Fälle.</p> <p>Nebenwirkungen an der Injektionsstelle, Photosensitivitätsreaktionen, infusionsbegleitender Rückenschmerz.</p> <p>Lichtschutzmaßnahmen über mindestens 48 Stunden nach Therapie sind wegen lokaler und allgemein gesteigerter Photosensitivität unerlässlich.</p>	
Fragen zur medizinischen Notwendigkeit		
12. Welche Methoden stehen zur Behandlung dieser Erkrankungen (in Nr. 2a-2c von Ihnen benannte Indikationen) grundsätzlich zur Verfügung	<p>Subfoveoläre CNV:</p> <p>Keine alternative Behandlungsmöglichkeit, deren Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen ist und mit einer signifikanten Wahrscheinlichkeit einen Erhalt der Sehschärfe erreichen kann.</p> <p>Die Laserkoagulation hat Wirksamkeit bei extrafovealen CNV bewiesen, kann aber zentral nicht eingesetzt werden (weg. schwerem Visusverlust).</p> <p>Makularotation kann in Einzelfällen sinnvoll sein.</p>	DOG/BVA 2004
13. Ist angesichts dieser Behandlungsalternativen die Behandlung mit der PDT erforderlich und wenn ja warum?	<p>PDT zur Therapie der CNV ist erforderlich zum Aufhalten/ Verzögern des natürlichen Verlaufs der Erkrankung bis zur (gesetzlichen) Erblindung – mit Gewinn an Lebensqualität und Selbstbestimmung u.a.durch stabilisierte Lesefähigkeit.</p> <p>Eine gesicherte therapeutische Alternative existiert nicht.</p>	DOG/BVA 2004
Fragen zur Wirtschaftlichkeit		
14. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankungen (in Nr. 2a-2c von Ihnen benannte Indikationen) in Deutschland?	<p>Wenige genaue statistische Angaben über Prävalenz und Inzidenz der AMD mit okkulten subfovealen CNV.</p> <p>Große Feldstudien in USA und verschiedenen europäischen Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 65 – 74 jährige: 20 % Prävalenz der AMD - 75 – 84-jährige: 35 % Prävalenz der AMD <p>Neovaskuläre oder atrophische Formen sind in diesen Altersgruppen mit 1 bzw 5 % prävalent.</p> <p>DOG/ BVA schätzen die Inzidenz für atrophische und neovaskuläre Makuladegeneration zwischen 75 und 84-jährigen bei 1,2 % pro 100 Personen pro Jahr.</p> <p>DOG/ BVA schätzen die jährliche Neuerkrankungen infolge subfovealen, okkulten CNV bei AMD mit etwa 10.000 pro Jahr in Deutschland.</p>	DOG/BVA 2004

	Zur juxtafoveolären CNV: keine Zahlen Zur postinflammatorischen CNV vermutet DOG/ BVA die Inzidenz auf maximal wenige hundert Fälle pro Jahr in Deutschland.	
15. Wie werden sich diese Raten unter Berücksichtigung des demografischen Faktors in den nächsten 5 Jahren voraussichtlich verhalten?	Steigend unter Berücksichtigung der Entwicklung der Demographie werden Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren ansteigen. Das statistische Bundesamt rechnet bis 2020 mit einem Zuwachs von 19 % der Patienten mit später AMD.	DOG/BVA 2004
16. Wie hoch sind die jährlichen Behandlungskosten einer PDT einschließlich Kontrolluntersuchungen pro Patient?	Arzneimittel: 1565,76 €. AMD: Behandlung eines Patienten mit 3 PDT und 3 Nachkontrollen ohne PDT ca. 6182,76 €. Chorioretinitis unklarer Genese: 300 Erst-PDT-Fälle pro Jahr. Okkulte CNV bei AMD: ca. 10.000 Erst-PDT-Fälle pro Jahr. Juxtafoveale CNV bei AMD: ca 2000 Erst-PDT-Fälle pro Jahr. Bei einer Inzidenz von 12.300 Fällen pro Jahr und 90 % GKV-Versicherten ist von ca 68. Mio € pro Jahr zu Lasten der GKV auszugehen.	DOG/BVA 2004
17. Wie hoch sind die Behandlungskosten einschließlich begleitender Diagnostik unter PDT im Vergleich zu der bisher möglichen Therapie?	Die Kosten sind additiv zum bisherigen Budget der Augenärzte zu betrachten.	DOG/BVA 2004
18. Können andere direkte und indirekte Kosten der GKV durch den Einsatz der PDT vermieden werden, in welcher Höhe ist damit zu rechnen?	Sehhilfen: ermöglichen von optischen anstatt elektronischen Sehhilfen Rehamaßnahmen: Mobilitätstraining Blindengeld: die AMD ist verantwortlich für 32,5 % aller Blindengeldbezieher – das sind 44.000 Menschen in Deutschland (164 Blinde pro 100.000 Einwohner). Kosten für Berufs- und Erwerbsunfähigkeit.	DOG/BVA 2004

9.12 Standardisierte Auswertungsbögen

a) Detaillierte Einzelauswertungen

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Titel / Autor / Quelle	
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	
4	Studienziel /Fragestellung	
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Methode der Rekrutierung der Patienten • Einschlusskriterien (z.B. Ist zu Beginn einer Studie der Visus zu niedrig, dann ist im Verlauf auch keine signifikante Änderung nachweisbar.) • Ausschlusskriterien • Gründe für den Ausschluss von Patienten aus der Studie (drop-out)
6	Patienteninformation	<ul style="list-style-type: none"> • wie wurden die Patienten informiert (kompletter / inkompletter informed consent) • wurde auch auf Nebenwirkungen / Komplikationen hingewiesen
Intervention		
7	Prüfinterventionen	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfinterventionen • Gründe für die Auswahl der Interventionen: • Art und Begründung (Rationale) der Intervention (z.B. PDT- vs. NaCl-Verabreichung) • Haben sich die Autoren ausreichend mit der relevanten Literatur befasst (z.B. Anzahl und Auswahl der zitierten Literatur), so dass eine fachgerechte Interpretation der Ergebnisse erwartet werden kann
8	Kontrollintervention	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollinterventionen • Gründe für die Auswahl der Interventionen • Art und Begründung (Rationale) der Intervention (z.B. PDT- vs. NaCl-Verabreichung, s.o.) • Angemessenheit der Kontrollintervention • Haben sich die Autoren ausreichend mit der relevanten Literatur befasst (z.B. Anzahl und Auswahl der zitierten Literatur), so dass eine fachgerechte Interpretation der Ergebnisse erwartet werden kann • Falls ein Vergleich mit einer Standardtherapie durchgeführt wird, sollte diese begründet und beschrieben

		werden, ebenso soll die Qualifikation der Erbringer der Standardtherapie beschrieben werden
9	Behandlungsschema	<ul style="list-style-type: none"> • Angaben zur konkreten Durchführung der Prüf- und Kontrollinterventionen (Dosen, Dauer und Messverfahren zur Dosiskontrolle, Zeitabstände zwischen den Behandlungen) • Rationale für das Behandlungsschema
10	Begleittherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Erlaubte oder nicht erlaubte Begleitbehandlungen • Kontrollmaßnahmen bzgl. der Einhaltung • Unterschiede zwischen Prüf- und Kontrollgruppe
11	Behandlungscompliance	<ul style="list-style-type: none"> • Messverfahren zur Evaluierung • Insbesondere wenn die Standardtherapie in Form von Medikamenten durchgeführt wird, ist die Compliance zu überprüfen und zu berichten
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Verwendung angemessener Instrumente zur Endpunktmessung (z.B. Verzögerung der Visusverschlechterung, validierte Skala (z.B. ETDRS), Einschätzung durch Arzt oder Patient) und Definition einer klinisch relevanten Veränderung (z.B. Lesefähigkeit). • Beschreibung und Gründe für die Auswahl (typisch oder untypisch für die Indikation) • Evaluierungszeitpunkte (Follow-Up im primären Studienplan festgelegt und begründet?)?) • Fallzahlschätzung und statistische Auswertungen: ist die Stichprobengröße (Power) ausreichend, um die unspezifischen Effekte der Kontrollgruppe (siehe Tabelle) angemessen zu berücksichtigen (Vermeidung eines Typ-II-Fehlers), beruht sie auf einer klinisch relevanten Veränderung und beruht sie auf Daten oder auf Schätzungen, wurde die Effektgröße einer Sham-Akupunktur berücksichtigt • Zwischenanalysen und Mehrfachtestungen • a priori Festlegung von Subgruppen
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung
14	Erhebung der Sicherheit (siehe auch erweitertes CONSORT-Statement cf. Ioannidis et al. 2004)	<ul style="list-style-type: none"> • Welche Inzidenzen für Nebenwirkungen kann die Fallzahl entdecken? • Messverfahren • Erhebungszeitpunkte • Auflistung von unerwünschten Nebenwirkungen / Komplikationen jeweils mit Definition • Wie wurden unerwünschte Nebenwirkungen / Komplikationen erfasst (z.B. passive oder aktive Surveillance, Attribution von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen) • Details zum statistischen Umgang mit Nebenwirkungen / Komplikationen, Angabe absoluter Risiken für jede separate Nebenwirkung inklusive Schweregrad • Beschreibung der Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen / Komplikationen für jeden Behandlungssarm separat

		<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung des Denominators für Nebenwirkungen / Komplikationsraten
Technik/Methode		
15	Studienplan	<ul style="list-style-type: none"> • Details des Studiendesigns • Amendments, Änderungen des Analyseplans • welche Frage wird mit dem Design (Festlegung der Kontrollgruppe) beantwortet? (siehe Anhang)
16	Randomisierungsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> • Stratifizierung (z.B. nach Geschlecht) • Blockgröße
17	Verblindung	<ul style="list-style-type: none"> • Art der Verblindung • Maßnahmen zur Vermeidung von Entblindungen: wurden die Patienten befragt, welche Behandlung sie ihrer Meinung nach bekommen haben (z.B. Einsatz eines validierten Fragebogens) • Verblindung der Auswerter • Verblindung der Personen, die Daten eingeben, auf Konsistenz und Vollständigkeit überprüfen und auswerten / analysieren
18	Wash-out-Phase	
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	<ul style="list-style-type: none"> • Ausbildungsstand und Erfahrung der Prüfärzte, krankheitsspezifische Expertise • Studiensetting
20	Sicherung der Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring • Originaldatenvergleich • Double-Data-Entry • Audits
Ergebnisse		
(Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenfluss (siehe Grafik aus CONSORT-Statement im Anhang) • Demographische und andere Baselinecharakteristika der verschiedenen Gruppen • Analytierte Patientenpopulationen (Intention-to-treat, per-protocol) • Protokollverletzungen: Verblindungs-, Randomisierungsfehler, unerlaubte Begleittherapien, Compliance • Umgang mit Dropouts und fehlenden Daten • Patienten pro Zentrum
22	Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Dosen, Dauer, Dosiskontrolle • Zusammenhang mit dem Ansprechen
23	Ergebnisse des Primärparameters	
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Subgruppenanalysen und Berücksichtigung von Kovariablen • Generierung neuer Hypothesen
25	Erhebung der Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse (Auflistung von unerwünschten Nebenwirkungen / Komplikationen) • schwere unerwünschte Ereignisse

		<ul style="list-style-type: none"> • Wechselwirkungen zu anderen Medikamenten und Begleiterkrankungen • Attribution von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen • absolute Risiken für jede separate Nebenwirkung inklusive Schweregrad • Anzahl und Beschreibung der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen / Komplikationen für jeden Behandlungsarm separat
26	Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Initiierungsbesuche / close-out-visits (Abschlussbesuche) • Prüfertreffen • Frequenz der Monitorbesuche • Anzahl der Audits
27	Fazit der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Diskussion • Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	<ul style="list-style-type: none"> • wird ein solches Statement abgegeben • welche Konflikte werden genannt
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	

b) Kurzauswertung

Autoren und Quelle:

Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:

Ergebnisse:

Schlussfolgerung und Bewertung:

9.13 Datenextraktionsbogen TAP-1 und TAP-2

1	Titel / Autor / Quelle	Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one year results of 2 randomized clinical trials – TAP report # 1. Arch Ophthalmol 1999; 117(10): 1329-1345.
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	2 multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte klinische Studien
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	Ib
4	Studienziel /Fragestellung	Kann die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin das Risiko eines Sehschärfenverlustes bei Pat. mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) durch altersabhängige Makuladegeneration (AMD) reduzieren?
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenrekrutierung im Zeitraum 12.1996-10.1997 durch Überweisung zu einem der 22 teilnehmenden klinischen Zentren • Einschlusskriterien: • CNV aufgrund von AMD • subfoveale CNV • Nachweis einer klassischen CNV in der Fluoreszenzangiographie (die Läsion konnte okkulte CNV oder Merkmale, die die Identifikation von klassischer oder okkulten CNV fluoreszenzangiographisch verdecken können, enthalten, einschließlich Blut, nicht durch Blut blockierte Fluoreszenz (Hypofluoreszenz) oder eine seröse Abhebung von retinalem Pigmentepithel) • Areal der CNV mindestens 50 % des Areals der gesamten neovaskulären Läsion • Läsion nicht größer als 5400µm im Durchmesser • bestkorrigierte TAP-Protokoll-Sehschärfe von 73 bis 34 Buchstaben (Snellen Äquivalent von annähernd 20/40 = 0,5 bis 20/200 = 0,1) • Alter mindestens 50 Jahre • schriftliches Patienteneinverständnis • Ausschlusskriterien: • Riß des retinalen Pigmentepithels • jede Augenerkrankung (außer chorioidale Neovaskularisation), die die Sehschärfe im Studienauge beeinflusst oder beeinflussen könnte • fehlende Möglichkeit Fotos zur Dokumentation der CNV zu machen • Schwierigkeiten beim Legen des venösen Zuganges • Behandlungen der chorioidalen Neovaskularisation in der Anamnese, außer nicht – foveoläre konfluierende Laserphotokoagulation • Teilnahme in einer anderen klinischen Augenstudie oder Nutzung irgendwelcher anderer in Erforschung befindli-

		<p>cher neuer Medikamente innerhalb der letzten 12 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktive Hepatitis oder klinisch signifikante Lebererkrankungen • Porphyrie oder Porphyriesensitivität • frühere PDT für chorioidale Neovaskularisation • intraokuläre Operation innerhalb der letzten 2 Monate oder Kapsulotomie innerhalb des letzten Monats im Studienauge
6	Patienteninformation	<ul style="list-style-type: none"> • schriftliche Patienteninformation verbunden mit einem mündlichen Zustimmungsprozess durch einen zertifizierten Ophthalmologen, schriftliche Einwilligung. • keine Aussagen bzgl. weiterer Details und Inhalt der Aufklärung
Intervention		
7	Prüfinterventionen	<ul style="list-style-type: none"> • PDT mit Verteporfin • Gründe für die Auswahl der Intervention: Ergebnisse von Phase I/II Studien, bei denen sich in fast allen Fällen erneute Leckagen innerhalb von 12 Wochen zeigten
8	Kontrollintervention	<ul style="list-style-type: none"> • Plazebo-PDT mit 5 %-Dextrose • (Da eine etablierte Behandlungsmethode für die o.g. Indikation bisher fehlt, wurde als Kontrollintervention die Applikation von 30ml 5 % Dextrose in Wasser statt Verteporfin und Bestrahlung mit dem gleichen Laser durchgeführt)
9	Behandlungsschema	<ul style="list-style-type: none"> • 6mg/m² Körperoberfläche Verteporfin in einer 30-ml-Infusion (Verum) bzw. 5 % Dextrose in Wasser in einer 30-ml-Infusion (Plazebo) über 10 Minuten • 15 Minuten nach Start der Infusion Applikation von Laserlicht (689nm, 600mW/cm², 83 Sekunden lang in einer Dosis von 50J/cm²). Fleckgröße mit einem Durchmesser 1000µm größer als die größte Längsdimension der chorioidalen Neovaskularisation. • Alle Patienten wurden ca. alle 3 Monate (± 2 Wochen) nachuntersucht (Erhebung der Refraktion, der bestkorrigierten Sehschärfe, Messung von Kontrastsensitivität, ophthalmoskopische Untersuchung, stereoskopische Farbfundusfotografie und Fluoreszeinangiographie) • Bei Nachweis von Leckagen in der Fluoreszenzangiographie im Rahmen der Kontrolluntersuchung erneute Behandlung
10	Begleittherapie	<ul style="list-style-type: none"> • keine Angaben zu Begleittherapien
11	Behandlungscompliance	<ul style="list-style-type: none"> • im Rahmen der Visuserhebung von Bedeutung
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Visusverlust -erhoben mittels ETDRS-Tafeln- von Baseline bis 12 Monate weniger als 15 Buchstaben (3 Zeilen) (ja/nein) • Gründe für die Auswahl dieses primären Outcome-Kriteriums werden nicht dargelegt. <p>Fallzahlschätzung unter Berücksichtigung von Primärparameter, Sicherheitsaspekt, Drop-out-Rate, Randomisierung und Zulassungsvorschriften</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsaspekt: Ziel: Entdeckung einer Nebenwirkung mit Vorkommen von $\geq 1\%$ mit 95 %-Chance während der Behandlungsdauer \rightarrow <u>mindestens</u> 300 behandelte Patienten notwendig. • Zulassungsvorschrift: 2 identisch große Studien mit mindestens 150 Patienten, die Verteporfin-Therapie erhalten, notwendig; bei einer Randomisation von 2:1 müssen mindestens 75 Patienten Placebo erhalten • Primärparameter: <u>1. Annahme:</u> 50 % der Patienten mit Placebo verlieren weniger als 15 Buchstaben, mit einem 2-seitigen Signifikanz-Niveau (α) von 0,05 bei 225 Patienten in jeder Studie wird mit 80 %iger Power ein Unterschied von 20 % zu Placebo entdeckt 20 % entspricht nach Ansicht der Autoren einem adäquat klinisch relevanten Unterschied • Drop-out-Rate: <u>2. Annahme:</u> von 17 % der aufgenommenen Patienten können am Ende der Studie keine Daten erhoben werden (z.B. weg. Tod, keine Teilnahme am Follow-up etc.) • Zielgröße: für beide Studien: 540 Patienten (270 pro Studie), um 225 Patienten in jeder Studie auswerten zu können. <p>Statistische Auswertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intention-to-treat-Analyse. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden. • Chi-Quadrat-Test nach Pearson: (Sehschärfe und Angiografie) • `Last-observation-carried-forward` Methode für fehlende Werte, • Beide Studien wurden zusammen ausgewertet • Ergebnisse für die Untersuchung nach 3 Monaten, 6 Monaten und 9 Monaten werden dargestellt, aber erst die Ergebnisse nach 12 Monaten wurden außer vom Sponsor auch noch unabhängig analysiert. • a priori keine Festlegung von Subgruppen
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der Sehschärfe • Mittlere Veränderungen der Kontrastschwelle • Veränderungen in der Fluoreszenzangiographie (Vergrößerung der CNV und Läsion) • Baseline-Test auf Homogenität • Outcome-Testung auf Verschiedenheit • Einfluss weiterer Baselinevariablen • Mittelwertvergleiche Sehschärfe, Kontrastsensitivität • Schätzung der mittleren Progression • `Last-observation-carried-forward` Methode für fehlende Werte, • Beide Studien wurden zusammen ausgewertet
14	Erhebung der Sicherheit (siehe auch erweitertes CONSORT-Statement cf. Ioannidis et al. 2004)	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 2 bis 4 Tagen nach jeder Behandlung wurden die Patienten angerufen, um festzustellen, ob sie irgendwelche Nebenwirkungen wie z.B. neuer, signifikanter Sehschärfenverlust bemerkten. Bestand Verdacht auf ein unerwünschtes Ereignis wurde der Patient gebeten, sofort zu einer erneuten Untersuchung zu kommen

		<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von 1 % und mehr sollten gefunden werden • Die Daten- und Sicherheitskommission überprüfte halbjährlich akkumulierte Sehschärfendaten unmaskiert: es fanden sich keine Sicherheitsbedenken bei den Überprüfungen • Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten wurden durch das Photograph Reading Center nach potentiellen unerwünschten Ereignissen untersucht
Technik/Methode		
15	Studienplan	<ul style="list-style-type: none"> • Die Patienten wurden zwischen Dezember 1996 und Oktober 1997 in eine der zwei Studien aufgenommen bis die Zielstudiengröße erreicht wurde. Zwei randomisierte klinische Studien wurden geplant zur Erfüllung der Forderung der zuständigen Stelle, dass 2 unabhängige, randomisierte klinische Studien einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf das primäre Outcome-Kriterium zeigen. • Sehschärfetestung, Farbfotos, Fluoreszeinangiographie, medizinische Vorgeschichte und körperliche Untersuchung fanden innerhalb von 8 Tagen vor der Aufnahme in die Studie statt. • Die Patienten mussten die Auswahlkriterien erfüllen, was von einem Ophthalmologen entschieden wurde, der zur Gewährleistung der Einhaltung des Studienprotokolls am Zertifizierungsprozess im Rahmen der Studie teilnahm und anerkannt war Studienteilnehmer aufzunehmen und zu behandeln. • Die Patienten wurden in die Verum- oder Placebogruppe randomisiert und alle drei Monate wie oben beschrieben untersucht. Erneute Leckage in der Angiographie ⇒ erneute PDT entweder mit Verum oder Placebo gemäß Gruppenzugehörigkeit. • Änderung im Studienprotokoll: Während der ersten 7 Monate durften Patienten, die nach MPS-Studien-Empfehlungen gelasert werden konnten, nicht an der TAP-Studie teilnehmen. Seit 4. Juli 1997 konnten auch diese Patienten nach Unterschreiben einer zusätzlichen Patienteneinwilligung an der Studie teilnehmen. 8 Protokoll-Amendments erfolgten bis November 1998. Keine näheren Erläuterungen der Amendments.
16	Randomisierungsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> • pro randomisiertem Patient wurde 1 Auge behandelt • 2:1 Randomisierung im Verhältnis Verum- zu Placebogruppe • Randomisation des Auges zur jeweiligen Therapiezuweisung mittels versiegelter Briefumschläge • Stratifizierung nach Zentrum und nach Baseline-Sehschärfe (Gruppe 1 mit 73-54 Buchstaben und Gruppe 2 mit 53-34 Buchstaben) mittels Farbcodierung der Briefumschläge (anscheinend nur zentrale Randomisation in der Vorbereitung und im weiteren dann periphere Randomisation innerhalb der jeweiligen Zentren) • bei 2 gleich-betroffenen Augen: Wahl des Auges für Randomisation nach subjektiver Entscheidungsfindung durch Arzt und Patient.
17	Verblindung	<ul style="list-style-type: none"> • doppelblinded Studiendesign (Patient und Behandler)

		<ul style="list-style-type: none"> • Verteporfin (grün) und Plazebo (farblos) sowie Infusionssystem und venöser Zugang wurden aufgrund der Farbunterschiede in Folie verpackt • In 2 Fällen kam es zu einer Entblindung des Patienten, in 4 Fällen zu einer Entblindung des Ophthalmologen. Diese werden beschrieben. • Verblindung der Auswerter • Verblindung der Personen, die Daten eingeben, auf Konsistenz und Vollständigkeit überprüfen und auswerten / analysieren
18	Wash-out-Phase	<ul style="list-style-type: none"> • trifft nicht zu
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	<ul style="list-style-type: none"> • Das Studiendesign wurde von der Studien-Beratungsgruppe (Mitglieder der TAP-Study-Group, die die Studiensponsoren hinsichtlich der wissenschaftlichen Aspekte der Untersuchung beraten), von der Institutsreview-Kommission des teilnehmenden klinischen Zentrums und einer Daten- und Sicherheits-Überwachungs-Kommission, deren Mitglieder unabhängig von den Studiensponsoren und der TAP-Study-Group waren, überwacht. • Alle Untersucher, klinische Koordinatoren, Fotografen und Personen, die die Sehschärfe erhoben, nahmen an einem Zertifizierungsprozess zur Optimierung der Protokolleinhaltung teil. • Jährliche Rezertifizierung aller Personen, die die Sehschärfe erhoben, wurde von einer zentralen, erfahrenen Gruppe von Personen, die Sehschärfe erheben, an den Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, durchgeführt. • Alle Fotos wurden eingeteilt/klassifiziert vom Wilmer Photograph Reading Center an den Johns Hopkins Medical Institutions. • Die Studien-Beratungsgruppe diskutierte wissenschaftliche Aspekte der Studie mittels Telefonkonferenz mindestens zweimal im Jahr. • Eine Tätigkeits-Kommission beaufsichtigte tägliche/dauernde Tätigkeiten des Protokolls in fast wöchentlich abgehaltenen Telefonkonferenzen. • Die Daten- und Sicherheits-Kommission überprüfte die Sicherheit annähernd halbjährlich nachdem die Aufnahme in die Studie begann. • Die Ophthalmologen nahmen am Zertifizierungsprozess zur Einhaltung des Studienplans teil. Nähere Angaben zur Qualifikation fehlen.
20	Sicherung der Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Monitore der Sponsoren überprüften die Daten ca. alle 6 Wochen in jedem klinischen Zentrum. • Schwerpunkt der Daten- und Sicherheitskommission war - durch halbjährliche Überprüfung der unmaskierten Sehschärfendaten- die Sicherheit, um Studienteilnehmer bei Sicherheitsbedenken identifizieren zu können
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • 22 Prüfzentren (Studie A n=10, Studie B n=12 Zentren; Länder: Europa, USA, Kanada) • keine Angaben zur Patientenaufteilung pro Zentrum angegeben. Alle Patienten sind nur kumuliert dargestellt

		<p>und ausgewertet worden. In beide Studien zusammen 609 Patienten ab 50. LJ mit feuchter AMD (vorgelasert und lasernaiv) und subfovealen CNV mit klassischen Anteilen und Restsehschärfe von 20/40 (=0,5) bis 20/200 (=0,1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieverteilung: n=402 (Verum), n=207 (Plazebo) • Geschlechtsverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Frauen (53,2 % Verum, 62,8 % Plazebo) • Männer (46,8 % Verum, 37,2 % Plazebo) • Durchschnittsalter (Jahre): 74,9 Verum, 76,0 Plazebo) • Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Prüf- und Kontrollgruppe: mehr Frauen in der Plazebogruppe (62,8 % Plazebo; 53,2 % Verum), mehr Raucher in der Verteporfingruppe (66,4 % Verum, 56,5 % Plazebo), mehr Läsionen mit Blut in der Plazebogruppe (42,0 % Plazebo, 33,1 % Verum) • Keine statistisch signifikanten Unterschiede in den erhobenen Parametern Bluthochdruck, Nahrungsergänzungsmittel, gelesene Buchstaben (Visus, Sehschärfe) im Studienauge, gelesene Buchstaben (Visus, Sehschärfe) im Partnerauge, CNV-Anteil der Gesamtläsion (%), CNV-Lage, klassischer CNV-Anteil der Gesamtläsion (%), Nachweis von okkulten CNV, CNV-Ursache, vorherige Laserkoagulation, Läsionsgröße, MPS-Papillenflächen, größte lineare Ausdehnung, Durchmesser von MPS Papillenflächenkreis, laserkoagulierbare Patienten (Einschluss ab 04.07.1997) • Protokollverletzungen: <ul style="list-style-type: none"> • 57 Augen (9,4 %) hatten keinen Nachweis von klassischer CNV bei der Basisuntersuchung (54 Augen (8,9 %) hatten eine okkulte CNV, 3 Augen (0,5 %) hatten fibrovaskuläres Gewebe). • 4 Augen (0,7 %) Patienten wurden in die falsche Sehschärfe stratifiziert. Die Analyse erfolgte in der Gruppe, der sie ursprünglich zugeordnet wurden • Bei 94 % der Patienten jeder Gruppe konnte ein 12-Monats-Follow-up durchgeführt werden. • Drop-outs: 6 % (36 von 609) wegen mangelnder Datenerhebung (Tod, Fehlen des Follow-up, grober Ungeeignetheit) • Insgesamt 12 Patienten starben während der Studiedauer, 7 Patienten (alle in der Verteporfingruppe) brachen die Behandlung aufgrund von Gegenreaktionen ab (siehe auch Punkt 25 Erhebung der Sicherheit) 															
22	Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Verumgruppe: durchschnittlich 3,4 Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb von 12 Monaten • Plazebogruppe: 3,7 Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb von 12 Monaten • Verteilung der PDT-Wiederholungen nach 3,6,9 und 12 Monaten <table border="1"> <thead> <tr> <th>PDT-Wiederholung</th> <th>mit Verum</th> <th>mit Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nach 3 Monaten</td> <td>90,8%</td> <td>93,7%</td> </tr> <tr> <td>nach 6 Monaten</td> <td>79,1%</td> <td>91,8%</td> </tr> <tr> <td>nach 9 Monaten</td> <td>69,7%</td> <td>83,1%</td> </tr> <tr> <td>nach 12 Monaten</td> <td>63,7%</td> <td>78,7%</td> </tr> </tbody> </table>	PDT-Wiederholung	mit Verum	mit Placebo	nach 3 Monaten	90,8%	93,7%	nach 6 Monaten	79,1%	91,8%	nach 9 Monaten	69,7%	83,1%	nach 12 Monaten	63,7%	78,7%
PDT-Wiederholung	mit Verum	mit Placebo															
nach 3 Monaten	90,8%	93,7%															
nach 6 Monaten	79,1%	91,8%															
nach 9 Monaten	69,7%	83,1%															
nach 12 Monaten	63,7%	78,7%															
23	Ergebnisse des Primär-	<ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage für Auswertung des Primärparameters: 															

	parameters	<p>402 Patienten in der Verum- und 207 Patienten in der Plazebogruppe ohne Differenzierung nach Art der CNV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sehschärfeverlust weniger als 3 Zeilen nach einem Jahr: 61,1 % in der Verumgruppe und 46,3 % in der Plazebogruppe • Unterschied zwischen Plazebo und Verum als absolute Risikoreduktion (mit einem Sehschärfeverlust von weniger als 3 Zeilen) nach einem Jahr zwischen Verum- und Plazebogruppe beträgt 14,8 % mit $p=0,001$ (mit $61,1\% - 46,3\% = 14,8\%$)
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage für Auswertung der Sekundärparameter: 402 Patienten in der Verum- und 207 Patienten in der Plazebogruppe, zunächst ohne Differenzierung nach Art der CNV • <u>Differenz im Sehschärfeverlust im 1. Jahr ($p=0,001$)</u> weniger als 6 Zeilen: 9 % (85,3 % Verum / 76,3 % Plazebo) NNT=11 • Mittl. Sehschärfe-Differenz 7 Buchstab. (42Verum/35 Plazebo) • Mittl. Kontrastschw.-Diff.: 3,2 (-1,3 Verum / -4,5Plazebo) • Angiograf. Progress. klass.CNV: 18 % (46 % Verum/ 71 % Plazebo) • Mittlere Therapiehäufigkeit: 3,4 PDT pro Jahr • zusätzliche explorative Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Behandlungseffekte in den unterschiedlichen Subpopulationen zu verstehen. <p>Überwiegend klassische CNV (Gebiet mit klassischer CNV ≥ 50 % der Gesamtläsion) bei der Eingangsuntersuchung (159 Pat. Verum, 84 Pat. Plazebo): Visusverlust <15 Buchstaben: 67,3 % Verum, 39 % Plazebo</p> <p>Überwiegend klassische CNV ohne okkulte CNV bei der Eingangsuntersuchung (90 Pat. Verum, 44 Pat. Plazebo): Visusverlust ≥ 15 Buchstaben: 23 % Verum, 73 % Plazebo Visusverlust ≥ 30 Buchstaben: 10 % Verum, 41 % Plazebo</p> <p>Überwiegend klassische CNV mit Anteil okkulten CNV bei der Eingangsuntersuchung (69 Pat. Verum, 40 Pat. Plazebo): Visusverlust ≥ 15 Buchstaben: 45 % Verum, 47 % Plazebo Visusverlust ≥ 30 Buchstaben: 14 % Verum, 25 % Plazebo</p> <p>Minimal klassische CNV (Gebiet mit klassischer CNV <50 % bis >0 % der Gesamtläsion) bei der Eingangsuntersuchung (202 Pat. Verum, 103 Pat. Plazebo): Visusverlust <15 Buchstaben: 55,9 % Verum, 55,3 % Plazebo</p> <p>Kein klassischer Anteil bei der Eingangsuntersuchung (38 Pat. Verum, 19 Pat. Plazebo): Visusverlust <15 Buchstaben: 63,2 % Verum, 31,6 % Plazebo</p> <p>⇒Keine Subgruppen, in denen Augen mit Plazebo besser waren als Augen mit Verum. Nur die Zusammensetzung der Läsion bei der Basisuntersuchung beeinflusste das Ausmaß des Behandlungsbenefits in statistisch signifikantem Maß.</p>

25	Erhebung der Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage zur Sicherheit: 402 Patienten in der Verum- und 207 Patienten in der Placebogruppe • Adverse Event (ohne Berücksichtigung einer Kausalität zur PDT): bei 333 (83 %) Patienten mit Verum und 178 Patienten (86 %) mit Placebo • Adverse Event (mit Kausalität zur PDT): bei 185 (46 %) Patienten mit Verum und 74 Patienten (36 %) mit Placebo • In 7 Fällen (Verum) kam es zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen: 1 Allergie auf Fluoreszeinfarbstoff, 1 subretinale Blutung, 1 gastrointestinale Blutung, 1 mögliche allergische Reaktion auf die Behandlung, 1 Pat. mit ernsthaften Rückenschmerzen möglicherweise auf die Infusion zurückzuführen, 1 suprachoroidale Blutung mit Netzhautablösung und Glaskörperblutung und 1 Reaktion an der Injektionsstelle • Todesfälle: 8 (2 %) Verum und 4 (1,9 %) Placebo, alle ohne Korrelation zur PDT <table border="1" data-bbox="627 763 1367 987"> <thead> <tr> <th>Art der klin. relevanten Nebenwirkung</th> <th>Verum (n=402)</th> <th>Placebo (n=207)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sehstörungen</td> <td>17,7%</td> <td>11,6%</td> </tr> <tr> <td>Glaskörperblutung</td> <td>1,0%</td> <td>0,5%</td> </tr> <tr> <td>Nichtperfusion der Netzhautkapillaren</td> <td>0,2%</td> <td>1,0%</td> </tr> <tr> <td>UE an der Injektionsstelle</td> <td>13,4%</td> <td>3,4%</td> </tr> <tr> <td>Infusionsbedingte Rückenschmerzen</td> <td>2,2%</td> <td>0,0%</td> </tr> <tr> <td>Allergische Reaktion</td> <td>1,2%</td> <td>3,4%</td> </tr> <tr> <td>Photosensible Reaktionen</td> <td>3,0%</td> <td>0,0%</td> </tr> </tbody> </table>	Art der klin. relevanten Nebenwirkung	Verum (n=402)	Placebo (n=207)	Sehstörungen	17,7%	11,6%	Glaskörperblutung	1,0%	0,5%	Nichtperfusion der Netzhautkapillaren	0,2%	1,0%	UE an der Injektionsstelle	13,4%	3,4%	Infusionsbedingte Rückenschmerzen	2,2%	0,0%	Allergische Reaktion	1,2%	3,4%	Photosensible Reaktionen	3,0%	0,0%
Art der klin. relevanten Nebenwirkung	Verum (n=402)	Placebo (n=207)																								
Sehstörungen	17,7%	11,6%																								
Glaskörperblutung	1,0%	0,5%																								
Nichtperfusion der Netzhautkapillaren	0,2%	1,0%																								
UE an der Injektionsstelle	13,4%	3,4%																								
Infusionsbedingte Rückenschmerzen	2,2%	0,0%																								
Allergische Reaktion	1,2%	3,4%																								
Photosensible Reaktionen	3,0%	0,0%																								
26	Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> • keine Beanstandung der eingerichteten Daten- und Sicherheitskommissionen hinsichtlich der Datenqualität 																								
27	Fazit der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Minderung des Risikos eines Sehschärfenverlustes bei Verteporfintherapie im Vergleich zu Placebo in dieser Studie. Verbunden mit Abwesenheit eines klinisch signifikanten Risikos für systemische oder okuläre Schäden. • Ein Vergleich der Subgruppenanalyse mit ähnlichen Subgruppenanalysen bei Laserkoagulation ist schwierig. • Empfohlen wird die Durchführung der PDT mit Verteporfin bei Patienten mit überwiegend klassischer subfovealer CNV verursacht durch AMD. • Last-observation-carried-forward Analyse ändert Aussage nicht. 																								
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	<ul style="list-style-type: none"> • Massachusetts Eye and Ear Infirmary hat Besitzinteresse an dieser Technologie als Teil eines Patentes • Im Rahmen einer Forschungsvereinbarung sind Dres. Miller und Gragoudas (Angehörige der an der Studie teilnehmenden klinischen Zentren) ebenfalls an diesem Patent beteiligt. 																								
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Erhebung der Sehschärfe: gängiges Instrument zur Erfolgskontrolle, abhängig von Untersucher und Patientenmitarbeit, nicht verifizierbar. Sehschärfenangaben unterliegen intraindividuellen Schwankungen, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten. Untersucher besonders geschult ⇒ von guter Qualität bei der Visuserhebung kann ausgegangen werden. • Offenbar gab es 2 primäre Zielgrößen: Reduzierung des Visusverlustes von weniger als 15 Buchstaben zum Zeitpunkt 12 Monate und zum Zeitpunkt 24 Monate. Die Fallzahlplanung bezieht sich allerdings nur auf den Zeit- 																								

		<p>punkt 12 Monate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Ergebnis für das primäre Outcome-Kriterium über die Gesamtpatientenpopulation ist statistisch signifikant. Daher sind initial nicht geplante Subgruppenanalysen und Schlussfolgerungen hieraus zulässig. Ungewöhnlich ist, dass die Empfehlung der Autoren sich nur auf diejenige Subgruppe mit subfovealer, überwiegend klassischer CNV bezieht, die insgesamt ca. 40 % (243 Pat.) der insgesamt eingeschlossenen Patienten umfasst. Die Wirksamkeit für minimal klassische CNV und okkulte CNV konnte nicht nachgewiesen werden. • Die in den Studien erfolgte weitere Unterteilung der Subgruppen entspricht nicht der klinisch üblichen Differenzierung und wurde daher nicht berücksichtigt. • Im Rahmen der Last-observation-carried-forward-Analyse werden fehlende Untersuchungsergebnisse durch die jeweils letzte Untersuchung ersetzt. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der beobachteten Daten durchgeführt; diese hat nach Aussage der Autoren im wesentlichen dieselben Ergebnisse geliefert (Ergebnisse im Artikel nicht berichtet). • eine differenzierte Auswertung (Verteilung auf Studienarme oder Zentren) scheint nur im Rahmen des Zulassungsverfahrens stattgefunden zu haben, wird in der vorliegenden Publikation aber nicht berichtet. <p>Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diese GCP-konforme, konfirmatorische Studie wollte bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei alterabhängiger feuchter Makuladegeneration einen als klinisch relevant angesehenen Unterschied von 20 % zwischen photodynamischer Therapie mit Verteporfin und Plazebobehandlung nachweisen. Hierfür sollten nur Patienten mit klassischen CNV-Anteilen eingeschlossen werden. • Primärparameter war ein Sehschärfeverlust von weniger als drei Zeilen nach einem Jahr. • Die Studie konnte in der Gesamtpopulation nur einen Unterschied von 14,8 % zwischen PDT mit Verteporfin und PDT mit Plazebo nachweisen. Das eigentliche Studienziel (20 %) wurde somit nicht erreicht. • Nachfolgend durchgeführte, im Studienplan primär nicht vorgesehene und somit nur explorative Subgruppenanalysen, zeigten bei Patienten mit überwiegend klassischer subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei alterabhängiger feuchter Makuladegeneration einen klinisch relevanten Unterschied zwischen PDT und Plazebo von 28 %. • Bei einer NNT von 7 für den primären Studienendpunkt bedeutet dies für subfoveal überwiegend klassische CNV, dass 7 Patienten ein Jahr lang behandelt werden müssen (im Schnitt 3,4 mal), um bei einem dieser 7 Patienten das Risiko einer Visusminderung von weniger als 15 Buchstaben zu reduzieren. • Trotz dieser nicht konfirmatorischen Daten hat der Hersteller bei der EMEA und der FDA für diese Subgruppe eine Zulassung seines Medikamentes erhalten. • Auch für den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen war diese Datenlage ausreichend, um die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin für die sub-
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		foveale überwiegend klassische CNV bei AMD im Jahr 2000 in die Anlage A "Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden" aufzunehmen.
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

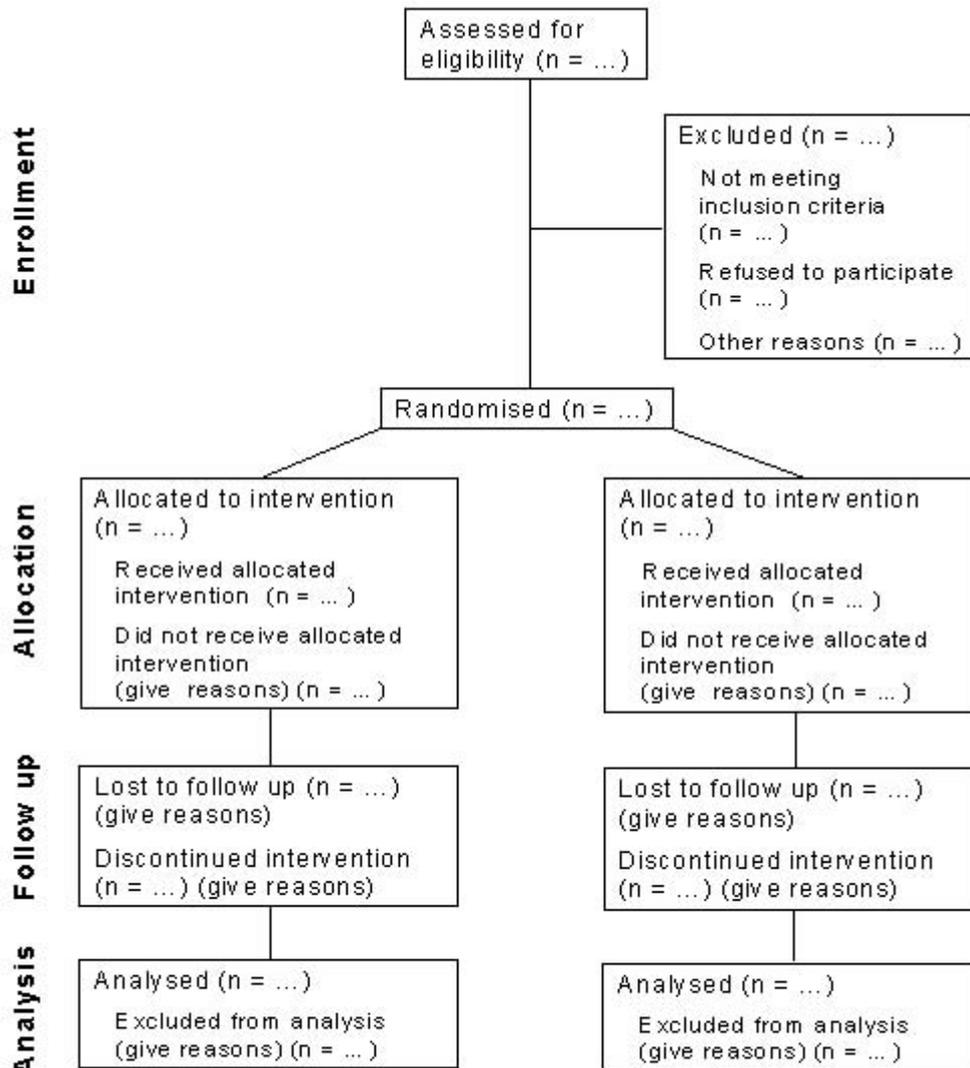
Literaturhinweise

ICH-Richtlinie E3 „Structure and Content of Clinical Study Reports“
http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254

Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D; CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. Ann Intern Med. 2004 Nov 16;141 (10):781-8.

Anhang

Auswerteschema nach CONSORT



1	Titel / Autor / Quelle	Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two year results of 2 randomized clinical trials – TAP report # 2. Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group Arch Ophthalmol 2001; 119(2): 198-207.
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	zwei multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte klinische Studien
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	Ib
4	Studienziel /Fragestellung	Kann die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin das Risiko eines Sehschärfenverlustes bei Pat. mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) durch altersabhängige Makuladegeneration (AMD) auch über 24 Monate reduzieren? (24 Monatsergebnisse der TAP-Studie)
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	• Analog zur TAP 1-Studie
6	Patienteninformation	• Analog zur TAP 1-Studie
Intervention		
7	Prüfinterventionen	• PDT mit Verteporfin • Analog zur TAP 1-Studie
8	Kontrollintervention	• Plazebo-PDT mit 5 %-Dextrose • Analog zur TAP 1-Studie
9	Behandlungsschema	• Analog zur TAP 1-Studie
10	Begleittherapie	• keine Angaben zu Begleittherapien
11	Behandlungs-compliance	• im Rahmen der Visuserhebung
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur TAP 1-Studie (Visusverlust weniger als 15 Buchstaben (3 Zeilen)) <p>Fallzahlschätzung unter Berücksichtigung von Primärparameter, Sicherheitsaspekt, Drop-out-Rate, Randomisierung und Zulassungsvorschriften</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsaspekt: <u>Ziel:</u> Entdeckung einer Nebenwirkung mit Vorkommen von $\geq 1\%$ mit 95 %-Chance während der Behandlungsdauer \Rightarrow <u>mindestens</u> 300 behandelte Patienten notwendig. • Zulassungsvorschrift: 2 identisch große Studien mit mindestens 150 Patienten, die Verteporfin-Therapie erhalten, notwendig; bei einer Randomisation von 2:1 müssen mindestens 75 Patienten Plazebo erhalten • Primärparameter: <u>1. Annahme:</u> 50 % der Patienten mit Plazebo verlieren weniger als 15 Buchstaben, mit einem 2-seitigen Signifikanz-Niveau (α) von 0,05 \Rightarrow bei 225 Patienten in jeder

		<p>Studie wird mit 80 %iger Power ein Unterschied von 20 % zu Plazebo entdeckt 20 % entspricht nach Ansicht der Autoren einem adäquat klinisch relevanten Unterschied</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drop-out-Rate: <u>2. Annahme:</u> von 17 % der aufgenommenen Patienten können am Ende der Studie keine Daten erhoben werden (z.B. weg. Tod, keine Teilnahme am Follow-up etc.) • Zielgröße: für beide Studien: 540 Patienten (270 pro Studie), um 225 Patienten in jeder Studie auswerten zu können. <p>Statistische Auswertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intention-to-treat-Analyse. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden. • Chi-Quadrat-Test nach Pearson: (Sehschärfe und Angiografie) • `Last-observation-carried-forward` Methode für fehlende Werte, • Beide Studien wurden zusammen ausgewertet • Ergebnisse für die Untersuchung nach 12 Monaten, 15 Monaten, 18 Monaten und 21 Monaten werden dargestellt, aber erst die Ergebnisse nach 12 Monaten und 24 Monaten wurden außer vom Sponsor auch noch unabhängig analysiert. • a priori keine Festlegung von Subgruppen
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur TAP 1-Studie
14	Erhebung der Sicherheit (siehe auch erweitertes CONSORT-Statement cf. Ioannidis et al. 2004)	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur TAP 1-Studie
Technik/Methode		
15	Studienplan	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur TAP 1-Studie
16	Randomisierungsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur TAP 1-Studie (2:1 Randomisierung im Verhältnis Verum- zu Plazebogruppe)
17	Verblindung	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur TAP 1-Studie (doppelblindes Studiendesign) • Im zweiten Jahr kam es zu keiner weiteren Entblindung mehr. • Der Erfolg der Maskierung wurde nicht formal evaluiert.
18	Wash-out-Phase	<ul style="list-style-type: none"> • trifft nicht zu
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur TAP 1-Studie (wird hier nicht mehr explizit beschrieben)
20	Sicherung der Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur TAP 1-Studie
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur TAP 1-Studie • 22 Prüfzentren (Studie A n=10, Studie B n=12 Zentren; Länder: Europa, USA, Kanada) • keine Angaben zur Patientenaufteilung pro Zentrum

		<p>angegeben. Alle Patienten sind nur kumuliert dargestellt und ausgewertet worden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieverteilung: n=402 (Verum), n=207 (Plazebo) • <u>12-Monats-Follow-up</u> (entspricht TAP 1): bei 94 % der Patienten jeder Gruppe konnte ein 12-Monats-Follow-up durchgeführt werden. • <u>24-Monats-Follow-up</u>: bei 351 Patienten (87 %) der Verumgruppe und bei 178 Patienten (86 %) der Plazebogruppe konnte ein 24-Monats-Follow-up durchgeführt werden. • <u>Drop-outs</u>: in den zweiten 12 Monaten starben weitere 5 und 4 Patienten, so dass über den gesamten Zeitraum 13 Patienten in der Verteporfingruppe und 8 Patienten in der Plazebogruppe während der Studiendauer starben. In den zweiten 12 Monaten brachen keine weiteren Patienten die Studie ab, so dass über den gesamten Zeitraum 7 Patienten (alle in der Verteporfingruppe) die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen (siehe auch Punkt 25 Erhebung der Sicherheit) 															
22	Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Verumgruppe: durchschnittlich 2,2 Behandlungen pro Teilnehmer vom Monat 12 bis Monat 21, durchschnittlich 5,6 Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb von 24 Monaten • Plazebogruppe: 2,8 Behandlungen pro Teilnehmer vom Monat 12 bis Monat 21, durchschnittlich 6,5 Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb von 24 Monaten • Verteilung der PDT-Wiederholungen nach 12, 15, 18 und 21 Monaten <table border="1"> <thead> <tr> <th>PDT-Wiederholung</th> <th>mit Verum</th> <th>mit Plazebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nach 12 Monaten</td> <td>63,7%</td> <td>78,7%</td> </tr> <tr> <td>nach 15 Monaten</td> <td>57,0%</td> <td>72,9%</td> </tr> <tr> <td>nach 18 Monaten</td> <td>53,2%</td> <td>66,2%</td> </tr> <tr> <td>nach 21 Monaten</td> <td>45,0%</td> <td>65,2%</td> </tr> </tbody> </table>	PDT-Wiederholung	mit Verum	mit Plazebo	nach 12 Monaten	63,7%	78,7%	nach 15 Monaten	57,0%	72,9%	nach 18 Monaten	53,2%	66,2%	nach 21 Monaten	45,0%	65,2%
PDT-Wiederholung	mit Verum	mit Plazebo															
nach 12 Monaten	63,7%	78,7%															
nach 15 Monaten	57,0%	72,9%															
nach 18 Monaten	53,2%	66,2%															
nach 21 Monaten	45,0%	65,2%															
23	Ergebnisse des Primärparameters	<ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage für Auswertung des Primärparameters: 402 Patienten in der Verum- und 207 Patienten in der Plazebogruppe ohne Differenzierung nach Art der CNV • Sehschärfeverlust weniger als 3 Zeilen nach zwei Jahren: 53,0 % in der Verumgruppe und 38,0 % in der Plazebogruppe • Unterschied zwischen Plazebo und Verum als absolute Risikoreduktion (mit einem Sehschärfeverlust von weniger als 3 Zeilen) nach zwei Jahren zwischen Verum- und Plazebogruppe beträgt 15,3 % mit $p < 0,003$ (mit $53,0 \% - 37,7 \% = 15,3 \%$) • 8 % weniger Studienaugen in jeder Gruppe als bei der 12 Monatsuntersuchung 															
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage für Auswertung der Sekundärparameter: 402 Patienten in der Verum- und 207 Patienten in der Plazebogruppe, zunächst ohne Differenzierung nach Art der CNV • <u>Differenz</u> im Sehschärfeverlust im 2. Jahr ($p=0,001$) weniger als 6 Zeilen: 12 % (82,0 % Verum /70,0 % Plazebo); 3 % (Verum) und 6 % (Plazebo) weniger Stu- 															

		<p>dienaugen in der jeweiligen Gruppe als bei der 12 Monatsuntersuchung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittl. Sehschärfe-Differenz: 6,5 Buchstab. (39,4 Verum/32,9 Plazebo) • Mittl. Kontrastschw.-Diff.: 3,9 (-1,3 Verum / -5,2 Plazebo) (p<0,001) Angiograf. Progress. klass.CNV: 30,5 % (23,1 % Verum/ 53,6 % Plazebo) (p<0,001) • Mittlere Therapiehäufigkeit: 2,2 PDT im zweiten Jahr Verum und 2,8 Plazebo • Der Anteil der Augen, die mehr als 15 oder mehr als 30 Buchstaben verlieren, war bei jeder Untersuchung in den 24 Monaten in der Verumgruppe niedriger. • zusätzliche explorative Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Behandlungseffekte in den unterschiedlichen Subpopulationen zu verstehen. <p>Überwiegend klassische CNV (Gebiet mit klassischer CNV ≥ 50 % der Gesamtläsion) bei der Eingangsuntersuchung (159 Pat. Verum, 83 Pat. Plazebo; Visusverlust <15 Buchstaben: 59,1 % Verum, 31,3 % Plazebo; 8 % weniger Studienaugen in jeder Gruppe als bei der 12 Monatsuntersuchung)</p> <p>Minimal klassische CNV (Gebiet mit klassischer CNV <50 % bis >0 % der Gesamtläsion) bei der Eingangsuntersuchung (202 Pat. Verum, 104 Pat. Plazebo, Visusverlust <15 Buchstaben: 47,5 % Verum, 44,2 % Plazebo)</p> <p>Kein klassischer Anteil bei der Eingangsuntersuchung 38 Pat. Verum, 19 Pat. Plazebo, Visusverlust <15 Buchstaben: 56,0 % Verum, 30,0 % Plazebo</p>																		
25	Erhebung der Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage zur Sicherheit: 402 Patienten in der Verum- und 207 Patienten in der Plazebogruppe • Adverse Event (ohne Berücksichtigung einer Kausalität zur PDT): bei 378 (94 %) Patienten mit Verum und 192 Patienten (92,8 %) mit Plazebo • Adverse Event (mit Kausalität zur PDT): bei 192 (47,8 %) Patienten mit Verum und 70 Patienten (33,8 %) mit Plazebo • In 7 Fällen (Verum) kam es innerhalb der ersten 12 Monate zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (siehe TAP 1-Auswertung), innerhalb der zweiten 12 Monate kam es nicht mehr zu weiteren Therapieabbrüchen • Todesfälle: insgesamt 13 (3,2 %) Verum und 8 (3,9 %) Plazebo innerhalb von 24 Monaten, alle ohne Korrelation zur PDT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der klin. relevanten Nebenwirkung</th> <th>Verum (n=402)</th> <th>Plazebo (n=207)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sehstörungen</td> <td>22,1%</td> <td>15,5%</td> </tr> <tr> <td>UE an der Injektionsstelle</td> <td>15,9%</td> <td>5,8%</td> </tr> <tr> <td>Infusionsbedingte Rückenschmerzen</td> <td>2,5%</td> <td>0,0%</td> </tr> <tr> <td>Allergische Reaktion</td> <td>2,0%</td> <td>3,9%</td> </tr> <tr> <td>Photosensible Reaktionen</td> <td>3,5%</td> <td>0,0%</td> </tr> </tbody> </table>	Art der klin. relevanten Nebenwirkung	Verum (n=402)	Plazebo (n=207)	Sehstörungen	22,1%	15,5%	UE an der Injektionsstelle	15,9%	5,8%	Infusionsbedingte Rückenschmerzen	2,5%	0,0%	Allergische Reaktion	2,0%	3,9%	Photosensible Reaktionen	3,5%	0,0%
Art der klin. relevanten Nebenwirkung	Verum (n=402)	Plazebo (n=207)																		
Sehstörungen	22,1%	15,5%																		
UE an der Injektionsstelle	15,9%	5,8%																		
Infusionsbedingte Rückenschmerzen	2,5%	0,0%																		
Allergische Reaktion	2,0%	3,9%																		
Photosensible Reaktionen	3,5%	0,0%																		
26	Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> • keine Beanstandung der eingerichteten Daten- und Sicherheitskommissionen hinsichtlich der Datenqualität 																		
27	Fazit der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Auch nach 24 Monaten signifikante Minderung des Risi- 																		

		<p>kos eines Sehschärfenverlustes bei Verteporfintherapie im Vergleich zu Plazebo in dieser Studie. Verbunden mit Abwesenheit eines klinisch signifikanten Risikos für systemische oder okuläre Schäden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfohlen wird die Durchführung der PDT mit Verteporfin bei Patienten mit überwiegend klassischer subfovealer CNV verursacht durch AMD, besonders wenn die Läsion klassische und keine okkulte CNV hat.
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	<ul style="list-style-type: none"> • Bezahlte Berater von Novartis Ophthalmics or QLT: Mark S. Blumenkranz, MD; Neil M. Bressler, MD; Michael J. Potter, MD • Unterstützung bei wissenschaftlichen Präsentationen bei Meetings und Reisekosten: Susan B. Bressler, MD; Jordi M. Monés, MD; • Patentinteresse: Evangelos S. Gragoudas, MD; Joan W. Miller, MD; Ursula Schmidt-Erfurth, MD • Aktienbesitz: Patricia Harvey, MD, Lawrence J. Singeman, MD
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Die bereits zur TAP 1 Studie festgestellten Kritikpunkte bleiben auch für die Follow-up Studie TAP2 bestehen. • ein möglicher Effekt der „last-observation-carried-forward“ Methode für fehlende Werte auf das Endergebnis ist trotz einer Zunahme der Drop-out Rate im 2. Jahr um 8 % in der Plazebogruppe und 7 % in der Verumgruppe nicht dokumentiert (Gesamt-Drop-out-Rate über 24-Monate: 13 % Verum und 14 % Plazebo). • Die Fallzahlplanung bezieht sich nur auf den Zeitpunkt 12 Monate. • die Angaben zur Gruppengröße (anhand von Baselinecharakteristika) differieren bei der 24-Monatsauswertung von den Angaben der 12-Monatsauswertung (nach 24 Monaten fanden sich in einigen Subgruppen mehr Patienten als nach 12 Monaten). <p>Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die TAP 2-Studie ist die GCP-konforme, explorative follow-up Studie der TAP 1 Studie. Sie zeigt bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation mit klassischen CNV-Anteilen bei alterabhängiger feuchter Makuladegeneration einen statistisch signifikanten Unterschied von 15,3 % ($p < 0,001$) zwischen photodynamischer Therapie mit Verteporfin und Plazebobehandlung. • Bei der Subgruppenanalyse bei Patienten mit überwiegend klassischer subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei alterabhängiger feuchter Makuladegeneration fand sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen PDT und Plazebo von 27,8 % ($p < 0,001$). • Die noch unveröffentlichten Daten dieser Studie lagen dem Bundesausschuss bereits für seine Beschlussfassung vom 16.10.2000 vor. • Die Weiterbehandlung zwischen 12 und 24 Monaten zeigte vergleichbare Unterschiede zwischen PDT und Plazebo wie im Zeitraum von Therapiebeginn bis zu 12 Monaten. Aufgrund der Ergebnisse lässt sich eine Fortsetzung der PDT-Behandlung auch zwischen 12 und 24 Monaten begründen.

9.14 Datenextraktionsbogen VIP-1-, VIP-3- und VIP-2-Studie

1	Titel / Autor / Quelle	Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic Myopia with verteporfin: one year results of a randomized clinical trial – VIP report # 1. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group Ophthalmology 2001; 108(5): 842-852
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte klinische Studie in 28 ophthalmologischen Praxen in Europa und Nordamerika, ein Arm der VIP-Studie, die zweiarmig angelegt war
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	Ib
4	Studienziel /Fragestellung	Kann die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei Pat. mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Kurzsichtigkeit die Chance verbessern die Sehschärfe zu stabilisieren oder zu verbessern?
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenrekrutierung im Zeitraum 02.1998-09.1998 durch 28 teilnehmende klinische Zentren • <u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • CNV aufgrund von pathologischer Myopie (=hohe Kurzsichtigkeit; def. in der Studie: Fehlsichtigkeit mindestens -6,0 Dioptrien oder für hohe Kurzsichtigkeit typische Netzhautveränderungen oder Bulbuslänge mindestens 26,5mm) • subfoveale CNV • Läsion konnte klassische <u>ohne</u> okkulte CNV, klassische <u>und</u> okkulte CNV oder okkulte <u>ohne klassische CNV enthalten. Klassifikation</u> mittels Fluoreszenzangiographie (die Läsion konnte Merkmale, die die Identifikation von klassischer oder okkulten CNV fluoreszenzangiographisch verdecken können, enthalten, einschließlich Blut, nicht durch Blut blockierte Fluoreszenz (Hypofluoreszenz) oder eine seröse Abhebung von retinalem Pigmentepithel) • Areal der CNV mindestens 50 % des Areals der gesamten neovaskulären Läsion • Läsion nicht größer als 5400µm im Durchmesser • bestkorrigierte VIP-Protokoll-Sehschärfe von mindestens 50 Buchstaben (Snellen Äquivalent von annähernd 20/100 = 0,2 oder besser) • schriftliches Patienteneinverständnis • <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Jeder mögliche andere Befund (wie z.B. große Drusen oder multifokale Chorioiditis) außer CNV infolge pathologischer Myopie. • Riß des retinalen Pigmentepithels • jede Augenerkrankung (außer chorioidale Neovaskularisation), die die Sehschärfe im Studienauge

		<ul style="list-style-type: none"> beeinflusst oder beeinflussen könnte • fehlende Möglichkeit Fotos zur Dokumentation der CNV zu machen • Schwierigkeiten beim Legen des venösen Zuganges • Behandlungen der chorioidalen Neovaskularisation in der Anamnese, außer nicht-foveoläre konfluierende Laserphotokoagulation • Teilnahme in einer anderen klinischen Augenstudie oder Nutzung irgendwelcher anderer in Erforschung befindlicher neuer Medikamente innerhalb der letzten 12 Wochen • aktive Hepatitis oder klinisch signifikante Lebererkrankungen • Porphyrie oder Porphyriesensitivität • frühere PDT wegen chorioidaler Neovaskularisation • intraokuläre Operation innerhalb der letzten 2 Monate oder Kapsulotomie innerhalb des letzten Monats im Studienauge • Schwangerschaft
6	Patienteninformation	<ul style="list-style-type: none"> • schriftliche Patienteninformation verbunden mit einem mündlichen Zustimmungsprozess durch einen zertifizierten Ophthalmologen, schriftliche Einwilligung. • keine Aussagen bzgl. weiterer Details und Inhalt der Aufklärung
Intervention		
7	Prüfinterventionen	<ul style="list-style-type: none"> • PDT mit Verteporfin • Gründe für die Auswahl der Intervention: Ergebnisse von Phase I/II Studien, bei denen sich in fast allen Fällen erneute Leckagen innerhalb von 12 Wochen zeigten, sowie 6-monatige Erfahrung in der Anwendung von PDT mit Verteporfin bei Pat. mit altersbedingter Makuladegeneration (AMD) in randomisierten klinischen Studien ohne Sicherheitsprobleme
8	Kontrollintervention	<ul style="list-style-type: none"> • Plazebo-PDT mit 5 %-Dextrose wie in der TAP-Studie
9	Behandlungsschema	<ul style="list-style-type: none"> • Das Schema entspricht dem in der TAP-Studie verwendeten Schema • 6mg/m² Körperoberfläche Verteporfin in einer 30-ml-Infusion (Verum) bzw. 5 % Dextrose in Wasser in einer 30-ml-Infusion (Plazebo) über 10 Minuten • 15 Minuten nach Start der Infusion Applikation von Laserlicht (689nm, 600mW/cm², 83 Sekunden lang in einer Dosis von 50J/cm²). Fleckgröße mit einem Durchmesser 1000µm größer als die größte Längsdimension der chorioidalen Neovaskularisation. • Alle Patienten wurden ca. alle 3 Monate (± 2 Wochen) nachuntersucht (Erhebung der Refraktion, der bestkorrigierten Sehschärfe, Messung von Kontrastsensitivität, ophthalmoskopische Untersuchung, stereoskopische Farbfundusfotografie und Fluoreszeinangiographie) • Bei Nachweis von Leckagen in der Fluoreszenzangiographie im Rahmen der Kontrolluntersuchung erneute Behandlung mit Verteporfin oder Plazebo je nach Gruppenzugehörigkeit
10	Begleittherapie	<ul style="list-style-type: none"> • keine Angaben zu Begleittherapien

11	Behandlungs-compliance	<ul style="list-style-type: none"> im Rahmen der Visuserhebung von Bedeutung
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> Visusverlust -erhoben mittels ETDRS-Tafeln- von Baseline bis 12 Monate weniger als 8 Buchstaben (annähernd <1,5 Zeilen) (ja/nein) Dieses Outcome-Kriterium wurde abweichend von der Studie bei CNV infolge AMD gewählt, weil erwartet wurde, dass Augen mit subfovealer CNV infolge von hoher Myopie wahrscheinlich weniger Visusverlust erleiden als Augen mit subfovealer CNV infolge AMD. Daten, die diese Annahme belegen werden nicht erwähnt. Fallzahlschätzung Primärparameter: <u>Annahme:</u> 50 % der Patienten mit Plazebo und 80 % der Patienten mit Verum verlieren weniger als <u>8 Buchstaben</u>, mit einem 2-seitigen Signifikanz-Niveau (α) von 0,05 bei der 12-Monatsuntersuchung ⇒ bei 113 Patienten wird mit <u>90 %iger Power</u> ein Unterschied von <u>30 %</u> zwischen Plazebo und Verteporfin entdeckt ⇒ 30 % entspricht nach Ansicht der Autoren einem adäquat klinisch relevanten und unter Studienbedingungen erreichbaren Unterschied Zielgröße: 113 Patienten sind nötig zur Analyse nach 12 Monaten: bei 2:1 Randomisation mit 75 Patienten in der Verteporfin-Gruppe und 38 Patienten in der Plazebo-Gruppe. <p>Statistische Auswertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> Intention-to-treat-Analyse. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden. Chi-Quadrat-Test nach Pearson: (Sehschärfe und Angiografie) `Last-observation-carried-forward` Methode für fehlende Werte, Ergebnisse für die Untersuchung nach 3 Monaten, 6 Monaten und 9 Monaten werden dargestellt, aber erst die Ergebnisse nach 12 Monaten wurden außer vom Sponsor auch noch unabhängig analysiert.
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> Visusverlust weniger als 15 oder 30 Buchstaben (annähernd <3 oder <6 Zeilen Visusverlust) nach 12 Monaten Mittlere Veränderung der Sehschärfe Mittlere Veränderungen der Kontrastschwelle Veränderungen in der Fluoreszenzangiographie (Progression der CNV und Lokalisation der Läsion) Baseline-Test auf Homogenität Outcome-Testung auf Verschiedenheit Einfluss weiterer Baselinevariablen Last-observation-carried-forward` Methode für fehlende Werte
14	Erhebung der Sicherheit (siehe auch erweitertes CONSORT-Statement cf. Ioannidis et al. 2004)	<ul style="list-style-type: none"> Analog zur TAP-Studie

Technik/Methode		
15	Studienplan	<ul style="list-style-type: none"> Die Patienten wurden zwischen Februar 1998 und September 1998 in die Studie aufgenommen bis die Zielstudiengröße erreicht wurde. Die VIP-Studie schloss Patienten mit CNV bei AMD und CNV bei Myopie ein. Im Protokoll wurde festgelegt, dass Patienten mit Myopie getrennt von Patienten mit AMD randomisiert und analysiert werden (VIP 1 und 2). Sehschärfetestung, Farbfotos, Fluoreszeinangiographie erfolgte analog dem in der TAP-Studie durchgeführten Vorgehen Die Patienten mussten die Auswahlkriterien erfüllen, was von einem Ophthalmologen entschieden wurde, der zur Gewährleistung der Einhaltung des Studienprotokolls am Zertifizierungsprozess im Rahmen der Studie teilnahm und anerkannt war, Studienteilnehmer aufzunehmen und zu behandeln. Die Patienten wurden in die Verum- oder Plazebogruppe randomisiert und alle drei Monate wie oben beschrieben untersucht. Erneute Leckage in der Angiographie ⇒ erneute PDT entweder mit Verum oder Plazebo gemäß Gruppenzugehörigkeit. Vier Protokoll-Amendments erfolgten bis Februar 2000 ohne nähere Erläuterungen der Amendments.
16	Randomisierungsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> pro randomisiertem Patient wurde 1 Auge behandelt 2:1 Randomisierung im Verhältnis Verum- zu Plazebogruppe Randomisation des Auges zur jeweiligen Therapiezuweisung mittels versiegelter Briefumschläge bei 2 gleich-betroffenen Augen: Wahl des Auges für Randomisation nach subjektiver Entscheidungsfindung durch Arzt und Patient.
17	Verblindung	<ul style="list-style-type: none"> In identischer Weise wie bei TAP, alle Patienten blieben verblindet bis die 24-Monats-Untersuchung sowie Datensammlung und -eingang komplett waren.
18	Wash-out-Phase	<ul style="list-style-type: none"> trifft nicht zu
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	<ul style="list-style-type: none"> Das Studiendesign wurde von der Studien-Beratungsgruppe (Mitglieder der VIP-Study-Group, die die Studiensponsoren hinsichtlich der wissenschaftlichen Aspekte der Untersuchung beraten, organisiert in ähnlicher Weise wie bei der TAP-Study-Group), von der Institutsreview-Kommission des teilnehmenden klinischen Zentrums und einer Daten- und Sicherheits-Überwachungs-Kommission, deren Mitglieder unabhängig von den Studiensponsoren und der VIP-Study-Group waren, überwacht.
20	Sicherung der Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> <i>Analog zur TAP-Studie</i>
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> 120 Patienten (120 Augen) mit subfovealer CNV aufgrund von hoher Myopie und Sehschärfe von mindestens 20/100 (=0,2) wurden in 26 der 28 klinischen Zentren behandelt, 2 Zentren schlossen keine Patienten mit hoher Myopie in die VIP-Studie ein keine Angaben zur Patientenaufteilung pro Zentrum. Alle

		<p>Patienten sind nur kumuliert dargestellt und ausgewertet worden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieverteilung: n=81 (Verum), n=39 (Plazebo) • Geschlechtsverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Frauen (70 % Verum, 59 % Plazebo) • Männer (30 % Verum, 41 % Plazebo) • Durchschnittsalter (Jahre): 51 Verum, 46 Plazebo • Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Prüf- und Kontrollgruppe: mehr Frauen in der Verumgruppe (70 % Verum, 59 % Plazebo), mehr Läsionen mit Blut in der Plazebogruppe (72,0 % Plazebo, 46,0 % Verum), mittleres Alter in der Verumgruppe war höher (51 Jahre Verum, 46 Jahre Plazebo) • Keine statistisch signifikanten Unterschiede in den erhobenen Parametern Bluthochdruck, Nahrungsergänzungsmittel, Rauchen, gelesene Buchstaben (Visus, Sehschärfe) im Studienauge, gelesene Buchstaben (Visus, Sehschärfe) im Partnerauge, CNV-Anteil der Gesamtläsion (%), CNV-Lage, klassischer CNV-Anteil der Gesamtläsion (%), Nachweis von okkulten CNV, vorherige Laserkoagulation, Läsionsgröße, MPS-Papillenflächen, größte lineare Ausdehnung, Durchmesser von MPS Papillenflächenkreis, • 69 Augen (85 %) in der Verumgruppe und 31 Augen (79 %) in der Plazebogruppe hatten überwiegend klassische CNV, 12 Augen (15 %) in der Verumgruppe und 5 Augen (13 %) in der Plazebogruppe hatten Nachweis von okkulten CNV. Nur 4 CNV Läsionen (5 %) in der Verumgruppe und 4 CNV Läsionen in der Plazebogruppe waren mehr als 3 Papillenflächen groß bei der Basisuntersuchung. • Bei 98 % der Patienten der Verumgruppe und bei 92 % der Patienten der Plazebogruppe konnte ein 12-Monats-Follow-up durchgeführt werden. • Drop-outs: 1 Patient mit Therapieabbruch, 2 Patienten mit Verteporfin und 3 Patienten mit Plazebo erschienen nicht beim follow-up und wurden so eingestuft, als ob sie keine erneute Therapie empfangen hätten 															
22	Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Verumgruppe: durchschnittlich 3,4 Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb von 12 Monaten • Plazebogruppe: 3,2 Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb von 12 Monaten • Verteilung der PDT-Wiederholungen nach 3,6,9 und 12 Monaten <table border="1"> <thead> <tr> <th>PDT-Wiederholung</th> <th>mit Verum</th> <th>mit Plazebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nach 3 Monaten</td> <td>91,4%</td> <td>79,5%</td> </tr> <tr> <td>nach 6 Monaten</td> <td>79,0%</td> <td>74,4%</td> </tr> <tr> <td>nach 9 Monaten</td> <td>69,1%</td> <td>64,1%</td> </tr> <tr> <td>nach 12 Monaten</td> <td>56,8%</td> <td>51,3%</td> </tr> </tbody> </table>	PDT-Wiederholung	mit Verum	mit Plazebo	nach 3 Monaten	91,4%	79,5%	nach 6 Monaten	79,0%	74,4%	nach 9 Monaten	69,1%	64,1%	nach 12 Monaten	56,8%	51,3%
PDT-Wiederholung	mit Verum	mit Plazebo															
nach 3 Monaten	91,4%	79,5%															
nach 6 Monaten	79,0%	74,4%															
nach 9 Monaten	69,1%	64,1%															
nach 12 Monaten	56,8%	51,3%															
23	Ergebnisse des Primärparameters	<ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage für Auswertung des Primärparameters: 81 Patienten in der Verum- und 39 Patienten in der Plazebogruppe • Sehschärfeverlust weniger als 8 Buchstaben (ca. 1,5 Zeilen) nach einem Jahr: 72 % in der Verumgruppe und 44 % in der Plazebogruppe • Unterschied zwischen Plazebo und Verum als abso- 															

		<p>lute Risikoreduktion (mit einem Sehschärfeverlust von weniger als 8 Buchstaben) nach einem Jahr zwischen Verum- und Plazebogruppe beträgt 28 % mit $p < 0,01$ (mit 72 %-44 %=28 %)</p>																		
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	<ul style="list-style-type: none"> Datengrundlage für Auswertung der Sekundärparameter: 81 Patienten in der Verum- und 39 Patienten in der Plazebogruppe <u>Differenz</u> im Sehschärfeverlust im 1. Jahr ($p=0,01$) Mäßiger Sehschärfeverlust (≤ 15 Buchstaben oder ≤ 3 Zeilen): 19 % (86 % Verum /67 %Plazebo) Ernsthafter Sehschärfeverlust (≤ 30 Buchstaben oder ≤ 6 Zeilen): 1 % (93 % Verum /92 %Plazebo) Mittl. Sehschärfe-Differenz 10 Buchstab. bei Verteporfin 1 Buchstabe Verbesserung, bei Plazebo 9 Buchstaben Verschlechterung Mittl. Kontrastschwel.-Diff.: 1,9 (-0,1 Buchstaben Verum / -2 Buchstaben Plazebo) Angiograf. Progress. Bei 36 % n der Verum-Gruppe und 54 % in der Plazebo-Gruppe war die Größe der klassischen CNV nach 12 Monaten größer als vor der Therapie. 12 Monate nach Behandlung hatten 35 % in der Verum-Gruppe und 28 % in der Plazebo-Gruppe Leckagen der CNV 																		
25	Erhebung der Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> Datengrundlage zur Sicherheit: 81 Patienten in der Verum- und 39 Patienten in der Plazebogruppe Adverse Event (ohne Berücksichtigung einer Kausalität zur PDT): bei 50 (62 %) Patienten mit Verum und 24 Patienten (62 %) mit Plazebo Adverse Event: s. Tabelle In keinem Fall schwere Sehschärfeverluste durch PDT Keine Netzhautgefäßverschlüsse durch PDT In 1 Fall (Verum) kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund Dyspnoe und Flush zu Beginn der Infusion Todesfälle: werden nicht berichtet <table border="1" data-bbox="630 1368 1315 1525"> <tr> <td>UE an der Injektionsstelle</td> <td>7,0%</td> <td>5,0%</td> </tr> <tr> <td>Infusionsbedingte Rückenschmerzen</td> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> </tr> <tr> <td>Allergische Reaktion</td> <td>4,0%</td> <td>3,0%</td> </tr> <tr> <td>Photosensible Reaktionen</td> <td>4,0%</td> <td>3,0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	UE an der Injektionsstelle	7,0%	5,0%	Infusionsbedingte Rückenschmerzen	0,0%	0,0%	Allergische Reaktion	4,0%	3,0%	Photosensible Reaktionen	4,0%	3,0%						
UE an der Injektionsstelle	7,0%	5,0%																		
Infusionsbedingte Rückenschmerzen	0,0%	0,0%																		
Allergische Reaktion	4,0%	3,0%																		
Photosensible Reaktionen	4,0%	3,0%																		
26	Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> keine Beanstandung der eingerichteten Daten- und Sicherheitskommissionen hinsichtlich der Datenqualität 																		
27	Fazit der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> Statistisch signifikante Erhöhung der Chance Sehschärfe zu stabilisieren oder verbessern (Visusverlust < 8 Buchstaben oder $< 1,5$ Zeilen) bei Verteporfintherapie im Vergleich zu Plazebo in dieser Studie. Verbunden mit Abwesenheit eines klinisch signifikanten Risikos für systemische oder okuläre Schäden. Nur wenige Patienten hatten große Verbesserung in der Sehschärfe (≥ 15 Buchstaben oder 3 Zeilen). Geringe Verbesserungen der Sehschärfe in der Verumgruppe 32 % in der Plazebogruppe 15 % (Differenz 17 %) lassen die Schlussfolgerung zu, dass durch die Verteporfintherapie nicht nur die Ausgangsehschärfe 																		

		<p>stabilisiert werden kann, sondern auch eine Chance einer Verbesserung der Sehschärfe besteht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfohlen wird die Durchführung der PDT mit Verteporfin bei Patienten mit subfovealer CNV verursacht durch hohe Myopie, unabhängig davon, welche Klassifikation die CNV hat. • Last-observation-carried-forward` Analyse ändert Aussage nicht.
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	<ul style="list-style-type: none"> • Bezahlte Berater von CIBA-Vision: Neil M. Bressler, MD; Jennifer I.Lim, MD; • Unterstützung bei wissenschaftlichen Präsentationen bei Meetings und Reisekosten: Jordi M. Monés, MD; • Patentinteresse: Evangelos S. Gragoudas, MD; Joan W. Miller, MD; Ursula Schmidt-Erfurth, MD.
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Gegenüber der TAP-Studie wurde die Anzahl der Buchstaben, die als Primärparameter definiert wurden von 15 auf 8 reduziert weil angenommen wurde, dass Augen mit subfovealer CNV infolge von hoher Myopie (in der Regel jüngere Patienten) wahrscheinlich weniger Visusverlust erleiden als Augen mit subfovealer CNV infolge AMD (in der Regel ältere Patienten). Diese Annahme ist bisher nicht durch Studiendaten belegbar. • Die VIP-Studie war für 24-Monate konzipiert, die statistische Kalkulation bezieht sich aber nur auf einen Zeitraum von 12 Monaten. • Nachträgliche Aufschlüsselungen bzgl. Visusgewinn von einigen Buchstaben sind lediglich deskriptiv und waren nicht vorgesehen. • Der Einfluss der `Last-observation-carried-forward` Methode auf das Endergebnis wurde nicht eingehender dokumentiert • eine differenzierte Auswertung (mit Berücksichtigung der Verteilung der Patienten auf die Zentren) wird in der vorliegenden Publikation nicht berichtet; bei einer Verteilung von 120 Patienten auf 26 Zentren (durchschnittlich 4,6 Patienten pro Zentrum) sind Confounder nicht auszuschließen <p>Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diese GCP-konforme, konfirmatorische Studie wollte bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei pathologischer Myopie einen als klinisch relevant angesehenen Unterschied von 30 % zwischen photodynamischer Therapie mit Verteporfin und Plazebobehandlung nachweisen. • Die Studie konnte für die subfoveale CNV bei pathologischer Myopie einen Unterschied von 28 % zwischen PDT mit Verteporfin und PDT mit Plazebo für die ersten 12 Monate nachweisen. Das eigentliche Studienziel (30 %) wurde somit nicht ganz erreicht. • Aufgrund dieser Daten hat der Hersteller bei der EMEA für diese Indikation eine Zulassung seines Medikamentes erhalten.

1	Titel / Autor / Quelle	Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration: Two-year Results of a Randomized Clinical Trial Including Lesions with Occult With no Classic Choroidal Neovascularization-Verteporfin In Photodynamic Therapy Report 2. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group, American Journal of Ophthalmology 2001;131:541- 560.
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte klinische Studie in ophthalmologischen Praxen in Europa und Nordamerika.
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	Ib
4	Studienziel /Fragestellung	Kann die PDT mit Verteporfin (Visudyne) – Verteporfintherapie- sicher den Visusverlust verglichen mit Plazebo (mit Scheinbehandlung) bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation durch altersbedingte Makuladegeneration mit okkulten Läsionen ohne klassischen Anteil und kürzlicher Krankheitsprogression oder mit klassischem Anteil und guter Sehschärfe reduzieren?
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	Patientenrekrutierung im Zeitraum 03.1998 bis 09.1998 durch 28 teilnehmende klinische Zentren <u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • CNV aufgrund von AMD • subfoveale CNV • Gebiet der chorioidalen Neovaskularisation mindestens 50 % des Areals der gesamten neovaskulären Läsion • Subfoveale chorioidale Neovaskularisation (chorioidale Neovaskularisation unter dem geometrischen Zentrum der foveolären avaskulären Zone), Läsion nicht größer als 5400µm mit entweder <ol style="list-style-type: none"> 1. okkulte CNV ohne Nachweis klassischer Anteile mit bestkorrigierter Sehschärfe von mindestens 50 (Snellen Äquivalent annähernd 20/100 = 0,2) und nachgewiesener Verschlechterung. Diese Verschlechterung wurde definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Hämorrhagie durch chorioidale Neovaskularisation bei der Baselineuntersuchung, • kürzliches Fortschreiten der Krankheit wegen Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate: <ol style="list-style-type: none"> a) visuell: Verlust von mindestens 5 Buchstaben bzw. einer Zeile oder b) anatomisch: Zunahme der Läsion um mindestens 10 % oder 2. Nachweis von CNV mit klassischem Anteil mit bestkorrigierter Sehschärfe von mindestens 70 (besser als ein Snellen Äquivalent von annähernd 20/40 = 0,5)

		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen als altersbedingte Makuladegeneration verbunden mit chorioidaler Neovaskularisation im Studienauge • Riß des retinalen Pigmentepithels • jede Augenerkrankung (außer chorioidale Neovaskularisation), die die Sehschärfe im Studienauge beeinflusst oder beeinflussen könnte • fehlende Möglichkeit Fotos zur Dokumentation der CNV zu machen • Schwierigkeiten beim Legen des venösen Zuganges • Behandlungen der chorioidalen Neovaskularisation in der Anamnese, außer nicht – foveoläre konfluierende Laserphotokoagulation • Teilnahme in einer anderen klinischen Augenstudie oder Nutzung irgendwelcher anderer in Erforschung befindlicher neuer Medikamente innerhalb der letzten 12 Wochen • aktive Hepatitis oder klinisch signifikante Lebererkrankungen • Porphyrie oder Porphyriesensitivität • frühere PDT für chorioidale Neovaskularisation • intraokuläre Operation innerhalb der letzten 2 Monate oder Kapsulotomie innerhalb des letzten Monats im Studienauge • Schwangerschaft
6	Patienteninformation	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur VIP 1-Studie
Intervention		
7	Prüfinterventionen	<ul style="list-style-type: none"> • PDT mit Verteporfin • Analog zur VIP 1-Studie
8	Kontrollintervention	<ul style="list-style-type: none"> • Plazebo-PDT mit 5 %-Dextrose • Analog zur VIP 1-Studie
9	Behandlungsschema	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur VIP 1-Studie
10	Begleittherapie	<ul style="list-style-type: none"> • keine Angaben zu Begleittherapien
11	Behandlung-compliance	<ul style="list-style-type: none"> • im Rahmen der Visuserhebung
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Visusverlust -erhoben mittels ETDRS-Tafeln- von Baseline bis 12 Monate weniger als 15 Buchstaben (3 Zeilen) (ja/nein) • Primärparameter: 40 % der Patienten mit Plazebo und 20 % der Patienten mit Verum verlieren mindestens 15 Buchstaben bei der 12-Monatsuntersuchung, mit einem 2-seitigen Signifikanz-Niveau (α) von 0,05 und 7 % drop-out bei der 12-Monats-Untersuchung ⇒ bei 290 Patienten (193 Patienten in der Verum- und 97 Patienten in der Plazebogruppe) wird mit <u>90 %iger Power</u> ein Unterschied <u>von 20 %</u> zu Plazebo entdeckt ⇒ 20 % entspricht nach Ansicht der Autoren einem adäquat klinisch relevanten Unterschied

		<ul style="list-style-type: none"> • Zielgröße: in dem Monat, in dem die Zielgröße von 290 erreicht wurde, wurden bis Ende dieses Monats weitere Patienten in die Studie aufgenommen, so dass 49 Patienten mehr als geplant (zusätzlich) in die Studie aufgenommen wurden. <p>Statistische Auswertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intention-to-treat-Analyse. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden. • Chi-Quadrat-Test nach Pearson: (Sehschärfe und Angiografie) • Last-observation-carried-forward-Methode für fehlende Werte, • Jeder der beiden Studienarme der VIP-Studie wird getrennt ausgewertet • Ergebnisse für die Untersuchung nach 3 Monaten, 6 Monaten und 9 Monaten werden dargestellt, aber erst die Ergebnisse nach 12 Monaten und 24 Monaten wurden außer vom Sponsor auch noch unabhängig analysiert • a priori wurde eine Wirksamkeitsanalyse nach 12 und 24 Monaten geplant • a priori Festlegung von Subgruppenanalysen: Alter, Geschlecht, Hypertonie, Rauchen, frühere Lasertherapie, Blut in der Läsion, Sehschärfenscore und Läsionsgröße
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Mediane Veränderung der Sehschärfe • Mittlere Veränderungen der Kontrastschwelle • Veränderungen in der Fluoreszenzangiographie (Vergrößerung der CNV und Läsion) • Baseline-Test auf Homogenität • Outcome-Testung auf Verschiedenheit • Einfluss weiterer Baselinevariablen • Mittelwertvergleiche Sehschärfe, Kontrastsensitivität • Schätzung der mittleren Progression • Last-observation-carried-forward-Methode für fehlende Werte, • Zusätzliche explorative Subgruppenanalyse des Anteils mit mindestens 30 Buchstaben Visusverlust bei der 24-Monats-Untersuchung
14	Erhebung der Sicherheit (siehe auch erweitertes CONSORT-Statement cf. Ioannidis et al. 2004)	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 2 bis 4 Tagen nach jeder Behandlung wurden die Patienten angerufen, um festzustellen, ob sie irgendwelche Nebenwirkungen wie z.B. neuer, signifikanter Sehschärfenverlust bemerkten. Bestand Verdacht auf ein unerwünschtes Ereignis wurde der Patient gebeten, sofort zu einer erneuten Untersuchung zu kommen • Die Daten- und Sicherheitskommission, die auch bei der TAP-Studie involviert war, überprüfte unabhängig. Prospektiv definierte Abbruchregeln wurden nicht festgelegt. Der Randomisierungskode wurde für keinen Patienten gebrochen und es gab keine größeren Protokollabweichungen, die einen Ausschluss von der primären Analyse während der 24 Monate Untersuchung erforderlich machte. • Am 22. März 2000 wurden 12-Monats-Ergebnisse und am 6.2.2001 wurden die 24-Monats-Ergebnisse durch

		<p>die Daten- und Sicherheitskommission überprüft.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchungen der Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie wurden nur bei der Basisuntersuchung, nach 12 und 24 Monaten durch das Photograph Reading Center geplant; sowie zusätzlich bei Feststellung ernsthafter Nebenwirkungen.
Technik/Methode		
15	Studienplan	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur VIP 1-Studie
16	Randomisierungsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur VIP 1-Studie (2:1 Randomisierung im Verhältnis Verum- zu Plazebogruppe)
17	Verblindung	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur VIP 1-Studie (doppelblindes Studiendesign)
18	Wash-out-Phase	<ul style="list-style-type: none"> • trifft nicht zu
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur VIP 1-Studie (wird hier nicht mehr explizit beschrieben)
20	Sicherung der Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur VIP 1-Studie
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • 339 Patienten (339 Augen) mit subfovealer CNV wurden in 28 klinischen Zentren behandelt. • keine Angaben zur Patientenaufteilung pro Zentrum angegeben. Alle Patienten sind nur kumuliert dargestellt und ausgewertet worden. • Therapieverteilung: n=225 (Verum), n=114 (Plazebo) • Verum: 166 Patienten (74 %) hatten einen Nachweis von okkulten CNV ohne klassische CNV • Plazebo: 92 Patienten (81 %) hatten einen Nachweis von okkulten CNV ohne klassische CNV • Geschlechtsverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Frauen (58,0 % Verum, 62,0 % Plazebo) • Männer (42,0 % Verum, 38,0 % Plazebo) • Durchschnittsalter (Jahre): 75 Verum, 74 Plazebo) • Keine statistisch signifikanten Unterschiede in den erhobenen Parametern Geschlecht, Alter, Bluthochdruck, Nahrungsergänzungsmittel, gelesene Buchstaben (Visus, Sehschärfe) im Studienauge, gelesene Buchstaben (Visus, Sehschärfe) im Partnerauge, CNV-Anteil der Gesamtläsion (%), CNV-Lage, klassischer CNV-Anteil der Gesamtläsion (%), Nachweis von okkulten CNV, CNV-Ursache, vorherige Laserkoagulation, Läsion mit Blut, Läsionsgröße, MPS-Papillenflächen, größte lineare Ausdehnung, Durchmesser von MPS Papillenflächenkreis • Protokollverletzungen: werden nicht beschrieben • Bei 93 % der Patienten (210) der Verumgruppe und bei 91 % der Patienten (104) der Plazebogruppe konnte ein 12-Monats-Follow-up durchgeführt werden. • Bei 86 % der Patienten (193) der Verumgruppe und bei 87 % der Patienten (99) der Plazebogruppe konnte ein 24-Monats-Follow-up durchgeführt werden.
22	Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Verumgruppe: Okkulte CNV ohne klassischen Anteil:

		<p>durchschnittlich 3,1 von 4 möglichen Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb von 12 Monaten und 1,8 von 4 möglichen Behandlungen innerhalb der zweiten 12 Monate.</p> <ul style="list-style-type: none"> Plazebogruppe: Okkulte CNV ohne klassischen Anteil: durchschnittlich 3,5 von 4 möglichen Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb von 12 Monaten und 2,4 von 4 möglichen Behandlungen innerhalb der zweiten 12 Monate. Verteilung der PDT-Wiederholungen nach 3,6,9, 12, 15, 18 und 21 Monaten bezogen auf das Gesamtkollektiv: <table border="1"> <thead> <tr> <th>PDT-Wiederholung</th> <th>mit Verum</th> <th>mit Plazebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nach 3 Monaten</td> <td>78,7%</td> <td>86,0%</td> </tr> <tr> <td>nach 6 Monaten</td> <td>68,9%</td> <td>86,0%</td> </tr> <tr> <td>nach 9 Monaten</td> <td>66,7%</td> <td>83,3%</td> </tr> <tr> <td>nach 12 Monaten</td> <td>61,3%</td> <td>72,8%</td> </tr> <tr> <td>nach 15 Monaten</td> <td>48,90%</td> <td>63,20%</td> </tr> <tr> <td>nach 18 Monaten</td> <td>37,8%</td> <td>55,3%</td> </tr> <tr> <td>nach 21 Monaten</td> <td>33,3%</td> <td>44,7%</td> </tr> </tbody> </table>	PDT-Wiederholung	mit Verum	mit Plazebo	nach 3 Monaten	78,7%	86,0%	nach 6 Monaten	68,9%	86,0%	nach 9 Monaten	66,7%	83,3%	nach 12 Monaten	61,3%	72,8%	nach 15 Monaten	48,90%	63,20%	nach 18 Monaten	37,8%	55,3%	nach 21 Monaten	33,3%	44,7%
PDT-Wiederholung	mit Verum	mit Plazebo																								
nach 3 Monaten	78,7%	86,0%																								
nach 6 Monaten	68,9%	86,0%																								
nach 9 Monaten	66,7%	83,3%																								
nach 12 Monaten	61,3%	72,8%																								
nach 15 Monaten	48,90%	63,20%																								
nach 18 Monaten	37,8%	55,3%																								
nach 21 Monaten	33,3%	44,7%																								
23	Ergebnisse des Primärparameters	<ul style="list-style-type: none"> Datengrundlage für Auswertung des Primärparameters: 225 Patienten in der Verum- und 114 Patienten in der Plazebogruppe ohne Differenzierung nach Art der CNV Sehschärfeverlust von weniger als 3 Zeilen nach einem Jahr: 49,0 % in der Verumgruppe und 46,0 % in der Plazebogruppe Unterschied zwischen Plazebo und Verum nach einem Jahr als absolute Risikoreduktion (mit einem Sehschärfeverlust von weniger als 3 Zeilen) zwischen Verum- und Plazebogruppe beträgt 3 % mit $p=0,52$ (mit $49,0\% - 46,0\% = 3\%$) Sehschärfeverlust von weniger als 3 Zeilen nach zwei Jahren: 46,0 % in der Verumgruppe und 33,0 % in der Plazebogruppe Unterschied zwischen Plazebo und Verum nach zwei Jahren als absolute Risikoreduktion (mit einem Sehschärfeverlust von weniger als 3 Zeilen) zwischen Verum- und Plazebogruppe beträgt 13 % mit $p=0,023$ (mit $46,0\% - 33,0\% = 13\%$) 																								
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	<p>Sehschärfeverlust von mindestens 6 Zeilen bzw. 30 Buchstaben nach zwei Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> Datengrundlage für Auswertung 225 Patienten in der Verum- und 114 Patienten in der Plazebogruppe ohne Differenzierung nach Art der CNV bei 67 Patienten (30 %) in der Verumgruppe und bei 54 Patienten (47 %) in der Plazebogruppe trat ein Sehschärfeverlust von mindestens 6 Zeilen bzw. 30 Buchstaben auf Unterschied zwischen Plazebo und Verum als absolute Risikoreduktion beträgt 17 % mit $p=0,001$ (mit $47\% - 30\% = 17\%$) 																								

		<p>explorative Subgruppenanalyse für „okkulte CNV ohne klassischen Anteil“ nach 2 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage für die Auswertung: 166 Patienten mit okkulten CNV ohne klassischen Anteil in der Verum- und 92 Patienten in der Placebogruppe • bei 91 Patienten (55 %) in der Verumgruppe und bei 63 Patienten (68 %) in der Placebogruppe trat ein Sehschärfenverlust von mindestens 3 Zeilen bzw. 15 Buchstaben auf • bei 75 Patienten (45 %) in der Verumgruppe und bei 29 Patienten (32 %) in der Placebogruppe trat ein Sehschärfenverlust von weniger als 3 Zeilen bzw. 15 Buchstaben auf • Unterschied zwischen Placebo und Verum als absolute Risikoreduktion beträgt 13 % mit $p=0,032$ (mit 45 %-32 % = 13 %) <p>explorative Sub-Subgruppenanalyse für „okkulte CNV ohne klassischen Anteil bei entweder kleiner Läsion (≤ 4 Papillenflächen) <u>oder</u> schlechter Sehschärfe (< 65 Buchstaben/Snellen Äquivalent annähernd $20/50^{-1}$ oder schlechter, entspricht $\leq 0,4p$)“ nach 2 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage für die Auswertung der Sub-Subgruppe der Patienten okkulten CNV ohne klassischen Anteil bei kleiner Läsion oder schlechter Sehschärfe: 123 Patienten in der Verum- und 64 Patienten in der Placebogruppe • bei 60 Patienten (49 %) in der Verumgruppe und bei 48 Patienten (75 %) in der Placebogruppe trat ein Sehschärfenverlust von mindestens 3 Zeilen bzw. 15 Buchstaben auf • bei 63 Patienten (51 %) in der Verumgruppe und bei 16 Patienten (25 %) in der Placebogruppe trat ein Sehschärfenverlust von weniger als 3 Zeilen bzw. 15 Buchstaben auf • Unterschied zwischen Placebo und Verum als absolute Risikoreduktion beträgt 26 % mit $p<0,001$ (mit 51 %-25 % = 26 %) <p>explorative Sub-Subgruppenanalyse für „okkulte CNV ohne klassischen Anteil bei größerer Läsion (> 4 Papillenflächen) <u>und</u> besserer Sehschärfe (≥ 65 Buchstaben/Snellen Äquivalent annähernd $20/50$ oder besser)“ nach 2 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage für die Auswertung der Sub-Subgruppe der Patienten okkulten CNV ohne klassischen Anteil bei größerer Läsion und besserer Sehschärfe: 43 Patienten in der Verum- und 27 Patienten in der Placebogruppe • bei 72 % der Patienten in der Verumgruppe und bei 52 % der Patienten in der Placebogruppe trat ein Sehschärfenverlust von mindestens 3 Zeilen bzw. 15 Buchstaben auf • bei 28 % der Patienten in der Verumgruppe und bei 48 % der Patienten in der Placebogruppe trat ein Sehschärfenverlust von weniger als 3 Zeilen bzw. 15 Buchstaben auf • Unterschied zwischen Placebo und Verum als absolute Risikoreduktion beträgt 20 % mit $p=0,09$ (mit 48 %-28 % = 20 %) mit Vorteil für Placebo
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>Veränderung der medianen Sehschärfe von Baseline bis 24 Monate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage für Auswertung 166 Patienten in der Verum- und 92 Patienten in der Plazebogruppe für die Subgruppe CNV mit okkulten CNV ohne klassische Anteile • Verum: 17 Buchstaben Verschlechterung von Baseline bis 24 Monate • Plazebo: 26 Buchstaben Verschlechterung von Baseline bis 24 Monate • Differenz zwischen Verum und Plazebo: 9 Zeilen mit Vorteil von Verum gegenüber Plazebo <p>Mittl. Veränderung der Kontrastschwelle bei okkulten CNV ohne klassischen Anteil (161 Verum/ 90 Plazebo): 32 Pat. (20 %) Verum und 31 Pat (34 %) Plazebo verloren mindestens 9 Buchstaben im Kontrastsensitivitätsscore nach 24 Monaten. Differenz: 34 %-20 % = 14 %</p> <p>Angiograf. Progress bei okkulten CNV ohne klassischen Anteil: Plazebo behandelte Pat. hatten ca. 2,5 mal häufiger Läsionen >9 Papillenflächen als mit Verum behandelte Pat. nach 12 Monaten und 24 Monaten</p> <p>Okkulte CNV ohne klassischen Anteil: 49 Pat. (30 %) der Verumgruppe verglichen mit 39 Pat. (42 %) der Plazebogruppe entwickelten nach 12 Monaten angiographisch klassischen CNV-Anteil. 45 Pat. (27 %) der Verumgruppe verglichen mit 45 Pat. (49 %) der Plazebogruppe entwickelten nach 24 Monaten angiographisch klassischen CNV-Anteil. 91 Pat. von 166 Pat. (55 %) der Verumgruppe verglichen mit 67 Pat. von 92 Pat. (73 %) der Plazebogruppe entwickelten nach 12 Monaten Progression der okkulten CNV. 77 Pat. von 166 Pat. (46 %) der Verumgruppe verglichen mit 52 Pat. von 92 Pat. (57 %) der Plazebogruppe entwickelten nach 24 Monaten Progression der okkulten CNV.</p> <p>Mittlere Therapiehäufigkeit: s.o.</p> <p>Explorative Sub-Subgruppenanalyse für „Überwiegend klassische CNV (Gebiet mit klassischer CNV ≥ 50 % der Gesamtläsion) bei der Eingangsuntersuchung“ (16 Pat. Verum, 3 Pat. Plazebo): Visusverlust <15 Buchstaben: 38,0 % Verum, 0 % Plazebo</p> <p>Explorative Sub-Subgruppenanalyse für „Minimal klassische CNV (Gebiet mit klassischer CNV <50 % bis >0 % der Gesamtläsion) bei der Eingangsuntersuchung“ (38 Pat. Verum, 18 Pat. Plazebo): Visusverlust <15 Buchstaben: 50,0 % Verum, 44,0 % Plazebo</p>
25	Erhebung der Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage zur Sicherheit: 225 Patienten in der Verum- und 114 Patienten in der Plazebogruppe • Adverse Event (ohne Berücksichtigung einer Kausalität zur PDT): bei 201 (89 %) Patienten mit Verum und 94 Patienten (83 %) mit Plazebo • Adverse Event (mit Kausalität zur PDT): bei 96 (43 %) Patienten mit Verum und 21 Patienten (18 %) mit Plazebo

		<p>zebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • In 10 Fällen (8 Patienten mit rein okkulten CNV und 2 Patienten mit klassischen Anteilen, weitere Zuordnung zu Sub-Subgruppen nicht ersichtlich) hatten die Patienten innerhalb von 7 Tagen einen Sehschärfenverlust von 20 Buchstaben. In 8 Fällen kam es zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. In 9 Fällen traten die Nebenwirkungen nach der ersten Behandlung auf, in einem Fall nach der zweiten Behandlung. In einem Fall entwickelte sich deutliche subretinale Flüssigkeit mit chorioidaler Hypofluoreszenz, in 3 Fällen subretinale Pigmentepithelblutung und in 6 Fällen gab es keine offensichtliche Ursache. • Todesfälle: 4 (1,8 %) Verum und 3 (2,6 %) Plazebo, alle ohne Korrelation zur PDT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der klin. relevanten Nebenwirkung</th> <th>Verum (n=225)</th> <th>Plazebo (n=114)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>schwerer Sehschärfenabfall innerhalb 7 Tage</td> <td>4,4%</td> <td>0,0%</td> </tr> <tr> <td>Sehstörungen</td> <td>42,0%</td> <td>23,0%</td> </tr> <tr> <td>UE an der Injektionsstelle</td> <td>8,0%</td> <td>5,0%</td> </tr> <tr> <td>Infusionsbedingte Rückenschmerzen</td> <td>2,2%</td> <td>0,0%</td> </tr> <tr> <td>Allergische Reaktion</td> <td>1,0%</td> <td>3,0%</td> </tr> <tr> <td>Photosensible Reaktionen</td> <td><1%</td> <td>1,0%</td> </tr> </tbody> </table>	Art der klin. relevanten Nebenwirkung	Verum (n=225)	Plazebo (n=114)	schwerer Sehschärfenabfall innerhalb 7 Tage	4,4%	0,0%	Sehstörungen	42,0%	23,0%	UE an der Injektionsstelle	8,0%	5,0%	Infusionsbedingte Rückenschmerzen	2,2%	0,0%	Allergische Reaktion	1,0%	3,0%	Photosensible Reaktionen	<1%	1,0%
Art der klin. relevanten Nebenwirkung	Verum (n=225)	Plazebo (n=114)																					
schwerer Sehschärfenabfall innerhalb 7 Tage	4,4%	0,0%																					
Sehstörungen	42,0%	23,0%																					
UE an der Injektionsstelle	8,0%	5,0%																					
Infusionsbedingte Rückenschmerzen	2,2%	0,0%																					
Allergische Reaktion	1,0%	3,0%																					
Photosensible Reaktionen	<1%	1,0%																					
26	Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> • keine Beanstandung der eingerichteten Daten- und Sicherheitskommissionen hinsichtlich der Datenqualität 																					
27	Fazit der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikante Minderung des Risikos eines Sehschärfenverlustes bei Verteporfintherapie im Vergleich zu Plazebo in dieser Studie nach 24 Monaten. Nach 12 Monaten fand sich keine statistische Signifikanz. • Behandlungsbefit für die gesamte Gruppe mit okkulten CNV ohne klassischen Anteil. Aber Patienten mit kleineren Läsionen (≤ 4 Papillenflächen) oder schlechterer Sehschärfe (weniger als 65 Buchstaben/Snellen Äquivalent annähernd 20/50 -1 oder schlechter ($\leq 0,4p$)) scheinen einen besonderen Befit zu haben. • Patienten mit großer Läsion (> 4 Papillenflächen) und guter Sehschärfe (> 65 Buchstaben/ Snellen Äquivalent annähernd 20/50 ($\geq 0,4$)) können unter Umständen einen schlechteren Verlauf haben. Dies ist mit Vorsicht zu betrachten (geringe Fallzahl, explorative Analyse). • Empfohlen wird die Durchführung der PDT mit Verteporfin bei Patienten mit okkulten subfovealen CNV ohne klassischen Anteil verursacht durch AMD mit plötzlicher Krankheitsverschlechterung besonders bei kleineren Läsionen oder schlechterer Sehschärfe (ca. 0,4) • Last-observation-carried-forward` Analyse ändert Aussage nicht 																					
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	<ul style="list-style-type: none"> • Bezahlte Berater von CIBA-Vision: Neil M. Bressler, MD; Jennifer I.Lim, MD; Michael J. Potter • Unterstützung einschließlich Reisekosten bei für wissenschaftliche Präsentationen bei Meetings: Jordi M. Monés, MD; Philip J. Rosenfeld, MD • Patentinteresse: Evangelos S. Gragoudas, MD; Joan W. Miller, MD; Ursula Schmidt-Erfurth, MD. • Firmenkapitalbesitz: 																					

29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Philip J. Rosenfeld, MD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trotz dieser nicht konfirmatorischen Daten hat der Hersteller bei der EMEA und der FDA für die Subgruppe okkulter CNV ohne klassischen Anteil mit kürzlicher Krankheitsprogression eine Zulassung seines Medikamentes erhalten. • geplant war die Veröffentlichung der 12 Monatsergebnisse, die aber nicht separat publiziert wurde (keine statistische Signifikanz nach 12 Monaten) • Sicherheitsergebnisse: Sehverlust in der Gruppe der mit Verteporfin behandelten Patienten innerhalb von 7 Tagen erhöht (deutlich höher mit 4,4 % im Vergleich zu TAP-Studien mit <1 %) • Der Einfluss der `Last-observation-carried-forward` Methode auf das Endergebnis wurde nicht eingehender dokumentiert <p>Fazit: Diese GCP-konforme, konfirmatorische Studie wollte bei Patienten mit</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. entweder okkulter CNV ohne klassischen Anteil, mit Visus $\geq 0,2$ und kürzlicher Krankheitsprogression 2. oder Nachweis von klassischer CNV mit Visus $\geq 0,5$ aufgrund von AMD <p>einen als klinisch relevant angesehenen Unterschied von 20 % zwischen PDT mit Verteporfin und Plazebobehandlung nachweisen.</p> <p>Die Studie konnte in der Gesamtpopulation nach <u>einem</u> Jahr einen statistisch <u>nicht</u> signifikanten Unterschied von nur 3 % ($p=0,52$) und nach <u>zwei</u> Jahren einen statistisch signifikanten Unterschied von nur 13 % ($p=0,023$) zwischen PDT mit Verum und Plazebo nachweisen.</p> <p>Zu 1. In der ersten Subgruppe (okkulter CNV ohne klassischen Anteil) konnte nach <u>einem</u> Jahr einen statistisch <u>nicht</u> signifikanter Unterschied von nur 4 % und nach zwei Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied von nur 13 % ($p=0,032$) zwischen PDT mit Verum und Plazebo nachgewiesen werden. Das vorab festgelegte Studienziel eines klinisch relevanten Unterschiedes von 20 % zum Nachweis der Wirksamkeit wurde damit nicht erreicht.</p> <p>In einer a priori festgelegten weiteren Subgruppenanalyse der Patienten mit okkulter CNV ohne klassischen Anteil wurde für Patienten mit großer Läsion <u>und</u> guter Sehschärfe ein Unterschied von 20 % zu Ungunsten der PDT-Behandlung mit Verteporfin festgestellt.</p> <p>Trotz dieser nicht konfirmatorischen Daten hat der Hersteller bei der EMEA und der FDA für die erste Subgruppe okkulter CNV ohne klassischen Anteil mit kürzlicher Krankheitsprogression eine Zulassung seines Medikamentes erhalten. Trotz deutlicher Hinweise auf eine Schädigung für Patienten mit guter Sehschärfe <u>und</u> großer Läsion wurde eine Einschränkung der Zulassung seitens der EMEA nicht vorgenommen.</p> <p>Zu 2. Für die in der zweiten Subgruppe enthaltene Gruppe mit subfovealer minimal klassischer CNV erfolgte dagegen keine Zulassung durch die EMEA, sie ist daher nicht Gegenstand der Beratungen.</p>
----	----------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		Für die ebenfalls enthaltene Gruppe mit subfovealer überwiegend klassischer CNV besteht bereits seit 2000 eine Zuweisung zur Anlage A der BUB-Richtlinien.
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1	Titel / Autor / Quelle	Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic Myopia: two year results of a randomized clinical trial – VIP report # 3. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group Ophthalmology 2003; 110(4): 667-673
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte klinische Studie in ophthalmologischen Praxen in Europa und Nordamerika.
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	I b
4	Studienziel /Fragestellung	Kann die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei Pat. mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) durch hohe Kurzsichtigkeit das Risiko eines Sehschärfeverlustes verglichen mit Plazebo auch nach zwei Jahren reduzieren? (24 Monatsergebnisse der VIP 1 Studie)
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	• Analog zur VIP 1-Studie
6	Patienteninformation	• Analog zur VIP 1-Studie
Intervention		
7	Prüfinterventionen	• PDT mit Verteporfin • Analog zur VIP 1-Studie
8	Kontrollintervention	• Plazebo-PDT mit 5 %-Dextrose • Analog zur VIP 1-Studie
9	Behandlungsschema	• Analog zur VIP 1-Studie
10	Begleittherapie	• keine Angaben zu Begleittherapien
11	Behandlungcompliance	• im Rahmen der Visuserhebung
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur VIP 1-Studie (Visusverlust weniger als 8 Buchstaben (1,5 Zeilen)) • Einige Monate nach Studienbeginn wurde von der Aufsichtsbehörde gebeten, dass das primäre Outcome-Kriterium Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben sein sollte, so dass es identisch mit dem primären Outcome-Kriterium in den AMD-Studien ist. Die VIP-Study-Group und das Daten-und Sicherheits-Monitoring Komitee waren sich vor Studienbeginn einig, dass das primäre Outcome-Kriterium für wissenschaftliche Präsentationen und Veröffentlichungen Visusverlust von weniger als 8 Buchstaben nach 12 Monaten bleibt. Man hielt das – basierend auf der klinischen Erfahrung der Untersucher bei Studienbeginn für das geeignetere Outcome-

		<p>Kriterium. Die Untersucher gingen davon aus, dass der durchschnittliche Visusverlust in Fällen von subfovealer CNV bei pathologischer Myopie wahrscheinlich geringer ist, als in Fällen von subfovealer CNV bei AMD.</p> <ul style="list-style-type: none"> Fallzahlschätzung Primärparameter: <u>Annahme:</u> 50 % der Patienten mit Plazebo und 80 % der Patienten mit Verum verlieren weniger als <u>8 Buchstaben</u>, mit einem 2-seitigen Signifikanz-Niveau (α) von 0,05 bei der 12-Monatsuntersuchung ⇒ bei 113 Patienten wird mit <u>90 %iger Power</u> ein Unterschied von <u>30 %</u> zwischen Plazebo und Verteporfin entdeckt ⇒ 30 % entspricht nach Ansicht der Autoren einem adäquat klinisch relevanten und unter Studienbedingungen erreichbaren Unterschied Zielgröße: 113 Patienten sind nötig zur Analyse nach 12 Monaten: bei 2:1 Randomisation mit 75 Patienten in der Verteporfin-Gruppe und 38 Patienten in der Plazebo-Gruppe. <p>Statistische Auswertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> Intention-to-treat-Analyse. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden. Chi-Quadrat-Test nach Pearson: (Sehschärfe und Angiografie) `Last-observation-carried-forward` Methode für fehlende Werte, Ergebnisse für die Untersuchung nach 12, 15, 18 und 21 werden dargestellt, aber erst die Ergebnisse nach 24 Monaten wurden außer vom Sponsor auch noch unabhängig analysiert
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> Visusverlust weniger als 15 oder 30 Buchstaben (annähernd <3 oder <6 Zeilen Visusverlust) Mittlere Veränderung der Sehschärfe Mittlere Veränderungen der Kontrastschwelle Veränderungen in der Fluoreszenzangiographie (Progression der CNV und Lokalisation der Läsion) Baseline-Test auf Homogenität Outcome-Testung auf Verschiedenheit Einfluss weiterer Baselinevariablen Last-observation-carried-forward` Methode für fehlende Werte
14	Erhebung der Sicherheit (siehe auch erweitertes CONSORT-Statement cf. Ioannidis et al. 2004)	<ul style="list-style-type: none"> Analog zur VIP 1-Studie
Technik/Methode		
15	Studienplan	<ul style="list-style-type: none"> Analog zur VIP 1-Studie
16	Randomisierungsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> Analog zur VIP 1-Studie (2:1 Randomisierung im Verhältnis Verum- zu Plazebogruppe)
17	Verblindung	<ul style="list-style-type: none"> Analog zur VIP 1-Studie (doppelblindes Studiendesign) Erfolg der Verblindung wurde nicht formal überprüft In einem Fall wurde keine Lasertherapie durchgeführt, da der Patient während der Infusion Dyspnoe und Flush bekam

18	Wash-out-Phase	<ul style="list-style-type: none"> • trifft nicht zu 															
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur VIP 1-Studie (wird hier nicht mehr explizit beschrieben) 															
20	Sicherung der Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur VIP 1-Studie 															
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)																	
21	Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur VIP 1-Studie; • 120 Patienten (120 Augen) mit subfovealer CNV aufgrund von hoher Myopie und Sehschärfe von mindestens 20/100 (=0,2) wurden in 26 der 28 klinischen Zentren behandelt, 2 Zentren schlossen keine Patienten mit hoher Myopie in die VIP-Studie ein • keine Angaben zur Patientenaufteilung pro Zentrum angegeben. Alle Patienten sind nur kumuliert dargestellt und ausgewertet worden. • Therapieverteilung: n=81 (Verum), n=39 (Plazebo) • <u>12-Monats-Follow-up:</u> bei 98 % der Patienten der Verumgruppe und bei 92 % der Patienten der Plazebogruppe konnte ein 12-Monats-Follow-up durchgeführt werden. • <u>24-Monats-Follow-up:</u> Bei 95 % der Patienten der Verumgruppe und bei 92 % der Patienten der Plazebogruppe konnte ein 24-Monats-Follow-up durchgeführt werden. • <u>Drop-outs nach 12 Monaten:</u> 1 Patient mit Therapieabbruch, 2 Patienten mit Verteporfin und 3 Patienten mit Plazebo erschienen nicht beim Follow-up und wurden so eingestuft, als ob sie keine erneute Therapie empfangen hätten • <u>Drop-outs nach 24 Monaten:</u> in der Verumgruppe wurde bei 2 Patienten, die am 12-Monats-Follow-up teilgenommen haben, kein 24-Monats-Follow-up erhoben; in der Plazebogruppe wurde bei 36 Patienten sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten ein Follow-up erhoben 															
22	Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Verumgruppe: durchschnittlich 1,7 Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb der zweiten 12 Monate, insgesamt 5,1 Behandlungen in zwei Jahren • Plazebogruppe: durchschnittlich 1,4 Behandlungen pro Teilnehmer innerhalb der zweiten 12 Monate, insgesamt 4,6 Behandlungen in zwei Jahren • Verteilung der PDT-Wiederholungen nach 12, 15, 18, 21 und 24 Monaten (s. Tabelle) <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>PDT-Wiederholung</th> <th>mit Verum</th> <th>mit Plazebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nach 12 Monaten</td> <td>57,0%</td> <td>51,0%</td> </tr> <tr> <td>nach 15 Monaten</td> <td>51,0%</td> <td>33,0%</td> </tr> <tr> <td>nach 18 Monaten</td> <td>37,0%</td> <td>31,0%</td> </tr> <tr> <td>nach 21 Monaten</td> <td>28,0%</td> <td>23,0%</td> </tr> </tbody> </table>	PDT-Wiederholung	mit Verum	mit Plazebo	nach 12 Monaten	57,0%	51,0%	nach 15 Monaten	51,0%	33,0%	nach 18 Monaten	37,0%	31,0%	nach 21 Monaten	28,0%	23,0%
PDT-Wiederholung	mit Verum	mit Plazebo															
nach 12 Monaten	57,0%	51,0%															
nach 15 Monaten	51,0%	33,0%															
nach 18 Monaten	37,0%	31,0%															
nach 21 Monaten	28,0%	23,0%															
23	Ergebnisse des Primärparameters	<ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage für Auswertung des Primärparameters: 81 Patienten in der Verum- und 39 Patienten in der Plazebogruppe • Sehschärfeverlust weniger als 8 Buchstaben (ca. 1,5 Zeilen) nach zwei Jahren: 64 % in der Verumgruppe 															

		<p>und 49 % in der Placebogruppe ($p = 0,11$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschied zwischen Placebo und Verum als absolute Risikoreduktion (mit einem Sehschärfeverlust von weniger als 8 Buchstaben) nach zwei Jahren zwischen Verum- und Placebogruppe beträgt 15 % mit $p=0,11$ (mit $64\% - 49\% = 15\%$) 															
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage für Auswertung der Sekundärparameter: 81 Patienten in der Verum- und 39 Patienten in der Placebogruppe • die Darstellung der Sekundärparameter erfolgt in der Publikation nicht nach dem Schema der Darstellung der VIP-1 Studie. 															
25	Erhebung der Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Datengrundlage zur Sicherheit: 81 Patienten in der Verum- und 39 Patienten in der Placebogruppe • Adverse Event (ohne Berücksichtigung einer Kausalität zur PDT): bei 59 (73 %) Patienten mit Verum und 27 Patienten (69 %) mit Placebo • Adverse Event (mit Kausalität zur PDT): bei 25 (31 %) Patienten mit Verum und 13 Patienten (33 %) mit Placebo • Adverse Event: s. Tabelle • In keinem Fall schwere Sehschärfeverluste durch PDT innerhalb von 7 Tagen nach PDT in den zweiten 12 Monaten • Keine Netzhautgefäßverschlüsse durch PDT in den zweiten 12 Monaten • Keine weiteren Therapieabbrüche in den zweiten 12 Monaten außer dem 1 Fall (Verum) in den ersten 12 Monaten (Dyspnoe und Flush zu Beginn der Infusion) • Todesfälle: werden nicht berichtet <p>Art der klin. relevanten Nebenwirkung Verum (n=81) Placebo (n=39)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Sehstörungen</td> <td>23,0%</td> <td>21,0%</td> </tr> <tr> <td>UE an der Injektionsstelle</td> <td>10,0%</td> <td>5,0%</td> </tr> <tr> <td>Infusionsbedingte Rückenschmerzen</td> <td>1,0%</td> <td>0,0%</td> </tr> <tr> <td>Allergische Reaktion</td> <td>4,0%</td> <td>5,0%</td> </tr> <tr> <td>Photosensible Reaktionen</td> <td>4,0%</td> <td>3,0%</td> </tr> </tbody> </table>	Sehstörungen	23,0%	21,0%	UE an der Injektionsstelle	10,0%	5,0%	Infusionsbedingte Rückenschmerzen	1,0%	0,0%	Allergische Reaktion	4,0%	5,0%	Photosensible Reaktionen	4,0%	3,0%
Sehstörungen	23,0%	21,0%															
UE an der Injektionsstelle	10,0%	5,0%															
Infusionsbedingte Rückenschmerzen	1,0%	0,0%															
Allergische Reaktion	4,0%	5,0%															
Photosensible Reaktionen	4,0%	3,0%															
26	Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> • keine Beanstandung der eingerichteten Daten- und Sicherheitskommissionen hinsichtlich der Datenqualität 															
27	Fazit der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Benefit bei Verteporfin-Therapie • Primäres outcome-Kriterium ist nach 24 Monaten nicht mehr statistisch signifikant • „...the distribution of change in visual acuity at the month 24 examination was in favour of the verteporfin-treated group and showed that this group was more likely to have improved visual acuity through the month 24 examination....“ • Empfohlen wird die Durchführung der PDT mit Verteporfin bei Patienten mit subfovealer CNV verursacht durch hohe Myopie, unabhängig davon, welche Klassifikation die CNV hat auch im Hinblick auf die Ergebnisse bei AMD. 															
28	„Conflict-of-Interest“	<ul style="list-style-type: none"> • Bezahlte Berater von Novartis ophthalmics: 															

	Statement“	<p>Neil M. Bressler, MD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterstützung bei wissenschaftlichen Präsentationen bei Meetings und Reisekosten: Susan B. Bressler, MD; Virgili Gianni, MD; Jennifer I. Lim, MD; Ugo Mencini, MD; Jordi M. Monés, MD; Michael J. Potter, MD; Philip J. Rosenfeld, MD; Andrew P. Schachat, MD; Ursula Schmidt-Erfurth and George A. Williams, MD • Patentinteresse: Joan W. Miller, MD; Ursula Schmidt-Erfurth, MD. • Aktienbesitz: George A. Williams, MD
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Die bereits zur VIP 1 Studie festgestellten Kritikpunkte bleiben auch für die Follow-up Studie VIP 3 bestehen. • Die Fallzahlplanung bezieht sich nur auf den Zeitpunkt 12 Monate. • Höhere Zahl von Behandlungen in der Verumgruppe <p>Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die VIP 3-Studie ist die GCP-konforme, explorative follow-up Studie der VIP 1 Studie. Sie zeigt bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei pathologischer Myopie einen statistisch nicht signifikanten Unterschied von 15 % ($p=0,11$) zwischen photodynamischer Therapie mit Verteporfin und Plazebobehandlung. Die Weiterbehandlung zwischen 12 und 24 Monaten zeigte somit einen deutlich geringeren Unterschied zwischen PDT und Plazebo, der weit unter dem als klinisch relevant angesehenen Unterschied von 30 % liegt. • Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich eine Fortsetzung der PDT-Behandlung zwischen 12 und 24 Monaten auch unter Berücksichtigung der von den Autoren diskutierten Aspekte nicht begründen. • Der mögliche Nutzen der PDT-Behandlung zwischen Behandlungsbeginn und 12 Monaten bleibt davon unberührt.

9.15 Tabellarische Übersicht der Kurzauswertungen – Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Wirksamkeit					
Autoren	Studientyp	Indikationen	Prüf- und Kontrollbedingungen	Zielparameter	Ergebnisbewertung
Bandello F, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003; 241 (7): 567-70	retrospektive Fallkontroll-Studie	subfoveale CNV infolge path. Myopie als Rezidiv nach Argon-Laserkoagulation einer extrafovealen CNV	25 Patienten mit Rezidiv bei Z.n. Argon-Laserkoagulation, 12 erhalten PDT, 13 erhalten keine PDT (Kontrollgruppe)	Visus und angiographisches Bild Ergebnisse: Nach 12 Monaten zeigte sich für die PDT-Gruppe im Durchschnitt ein Visusgewinn von 2 Zeilen, bei der Kontrollgruppe dagegen ein Visusverlust von einer Zeile.	Fazit der Autoren: Die Ergebnisse rechtfertigen die Durchführung einer prospektiven randomisierten Studie. Fazit der Auswerter: Die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.
Barnes RM et al, 2004 Eye (Basingstoke) 2004; 18 (8): 809-13.	prospektive, nicht kontrollierte erweiterte Fallserie	PDT bei subfovealer und juxtafoveolärer CNV bei unterschiedlichen Indikationen: klinische Wirksamkeit	170 Augen (159 Pat) - 147 AMD (90 rein klassisch, 36 vorwiegend klassisch) - 21 rez. nach Laser (10 pathol. Myopie, 4 juxta-papilläre CNV, 4 idiopathische, 2 angioid streaks, 1 Toxoplasmose-Narbe) - 1 dominante Drusen - 1 nach Laser wegen RCS Einschlusskriterien: - Visus \geq 6/60 und $<$ 6/12 - CNV rein oder überwiegend klassisch - CNV bis 200 μ m von der Fovea (=juxtafoveal !)	Visus durchschnittliche Visusverschlechterung 9 Buchstaben für die Gesamtpopulation (50 Buchstaben (6/30) - 41(6/36) = 9) Myopie: durchschnittliche Visusverbesserung von 2 Buchstaben (nur 9 Pat. ausgewertet) AMD – rein klassisch: durchschnittliche Visusverschlechterung von 11 Buchstaben AMD – überwiegend klassisch: durchschnittliche Visusverschlechterung von 4 Buchstaben Nach 12 Monaten hatten 72 % der Augen auf die PDT angesprochen Kontrast Wurde bei 139 Augen am Anfang und 99	Fazit der Autoren: Ergebnisse vergleichbar mit denen der TAP-Studie für Myopie: frühzeitige Indikationsstellung zur PDT verspricht gute (Kurzzeit-) Ergebnisse. Fazit der Auswerter: - keine Kontrollgruppe - gemischte Indikationen, deshalb teilweise kleine Fallzahlen - Ergebnisse meist kumuliert und nicht für jede Indikation separat und detailliert ausgeführt Keine neuen Aussagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien.

			<p>- CNV auch größer 5400µm</p> <p>Nachbeobachtung: 12 Monate; bei drop-outs: carried-forward der 9 Monats-Ergebnisse</p>	<p>nach 12 Monaten gemessen: bei diesen war Kontrastsehen stabil über 12 Monate</p> <p>Anzahl der PDT: Im ersten Jahr: 2,7 PDT (keine Behandlung bei 12-Monats-Kontrolle)</p> <p>Größe der Läsion: Mean: 3335µm (345 – 6827)</p> <p>Bei Augen, die auf PDT ansprachen, war Läsion kleiner als bei jenen, bei denen PDT nicht wirkte (p 0,1, nicht stat. Signifikant); bei großen Läsionen : 21 % verloren 20 oder mehr Buchstaben.</p>	
<p>Essex RW et al, Clin Experiment Ophthalmol 2003; 31 (6): 476-81.2003</p>	<p>Retrospektive extendierte Fallserie</p>	<p>136 konsekutive, mit PDT behandelte Patienten</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. überwiegend klassische subfoveale CNV (V 6/12 bis 6/60) 2. rein okkulte CNV mit V> 6/36 3. andere, nicht zugelassene Indikationen 	<p>136 Augen 130 Patienten; 123 Ausgangsfluoreszenz-angiographie vorhanden (90 %)</p> <p>AMD: 109 Augen (105 Pat) . davon 72 TAP-vergleichbar (überwiegend klassische, subfoveale CNV bei AMD) . davon 6 VIP-vergleichbar (rein okkulte subfoveale CNV) . davon 33 andere. Nicht AMD: 14 Augen (7 Augen (5,7 %) Myopie; 3 (2,4 %) angioide Streaks; 2 idiopathische CNV (1,6 %) 2 peripapilläre CNV (1,6 %)) Nachbeobachtung mind 12 Monate</p>	<p>Visus Nach 12 Monaten: TAP-Indikationen – vergleichbar: 36 von 72 Augen (50 %) hatten gleichen oder besseren Visus</p> <p>nicht zugelassene Indikationen: 13 von 31 (42 %) hatten gleichen oder besseren Visus.</p> <p>Nur 30 von 72 Augen hatten TAP-Protokollgerechtes follow-up bei der 12-Monats-Kontrolle; Von diesen hatten nach 12 Monaten 17 von 30 (57 %) einen gleichen oder besseren Visus als zu Beginn;</p> <p>Bei 19 von 42 TAP-vergleichbaren Augen ohne Protokoll-gemäße Nachkontrolle (44 %) war der Visus nach 12 Monaten gleich oder besser als zu Beginn.</p>	<p>Fazit der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PDT scheint effektiv bei der Behandlung subfovealer, überwiegend klassischer CNV bei AMD mit Visus zw. 6/12 und 6/60: - schlechtere Ergebnisse bei anderen als TAP-Indikationen, oder unvollständigem follow-up - Erhebung der bestmöglichen Sehschärfe nicht standardisiert - 12 Patienten mit Triamcinolon zur PDT erzielten gute Resultate – zusätzl. Studien erforderlich <p>Fazit der Auswerter: Keine wesentlich neuen Aus-</p>

					sagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien. Die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.
Krebs I. et al , Ophtalmologie 2004 101:25-32	prospektive nicht kontrollierte Studie	Rein klassische, subfoveale chorioidale Neovaskularisation bei hoher Myopie	<p>Hohe Myopie n=20 (18 Patienten), follow-up über mindestens 12 Monate (Mittel 22 Monate)</p> <p>mittleres Alter 67,6 J (36 – 92 J)</p> <p>Myopie von mind. –6,0 dpt CNV unter geometr. Zentrum der Fovea Fernvisus von mind. 0,1</p> <p>17 Augen weiblich 3 Augen männlich</p> <p>9 pseudophak 1 aphak 5 inzipiente Katarakt 4 Linsen klar</p> <p>PDT und Wiederholungen nach Empfehlungen der TAP-Studie;</p> <p>Kontrollen von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fernvisus - Nahvisus - 10°-Schwellenperimetrie - Fluoreszenzangi- 	<p>Fernvisus Erstuntersuchung . Mittelwert log MAR 0,77 (0,3 – 1,0) . Median 0,77 6 Wochen . Mittelwert 0,72, 3 Monate: . Mittelwert 0,73 12 Monate: . Mittelwert 0,71, Median 0,74 (±0,26)</p> <p>nach 12 Monaten: 35 % schlechtere Werte als bei Ausgangsuntersuchung, davon 15 % mehr als 1,5 Zeilen 60 % Verbesserung, davon 35 % um mehr als 1,5 Zeilen</p> <p>Lebensalter: unter 60 J: Mittelwert bei Ausgang (0,73) besser als bei über 60 J (0,79) . unter 60 J: deutlichere Verbesserung auf 0,58 im Mittel (1,5 Zeilen) . über 60 J: Verbesserung um 0,3 Zeilen auf 0,76.</p> <p>gemessen anhand des Vergrößerungsbedarfes (VB). Der VB gibt dabei an, um wie viel ein Zeitungstext vergrößert sein muss, damit er in 25 cm Entfernung gelesen werden kann. Ein VB von 3,2fach wurde als sog. Grenzwertvergrößerungsbedarf definiert, darüber hinausgehende Werte bezeichnen eine schwere Beeinträchtigung der Lesefä-</p>	<p>Fazit der Autoren: Bessere Wirkung der PDT bei hoher Myopie wird vermutet. Bei: 100 % klassischer, kleiner und oberflächlich gelegener Membranen. Jüngere Patienten zeigten bessere Ergebnisse als ältere.</p> <p>Fazit der Auswerter: Keine wesentlich neuen Aussagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien. Trotz einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten, werden nur 12-Monats-ergebnisse berichtet.</p>

			<p>ographie (FLA) und Indocyaningrünangiographie (ICG)</p> <ul style="list-style-type: none"> - OCT (Optische Kohärenztomographie) - m-ERG (multifokales Elektroretinogramm) 	<p>higkeit (Ein VB von 3,2fach bedeutet, dass Zeitungsschrift mit einer Pluslinse von 12,75 dpt in verkürzter Lesedistanz von ca. 8 cm vor dem Auge gelesen werden kann).</p> <p>Nahvisus Alle Patienten mussten zu Studienbeginn noch einen Nahvisus von mindestens 0,1 auf der Birkhäuser-Tafel haben.</p> <p>Ergebnisse AMD Der mittlere Nahvisus lag vor der ersten Behandlung bei 0,15 (zwischen 0,1 und 0,2 auf der Birkhäuser-Tafel, Ranging 0,1-0,5). Der VB betrug im Durchschnitt 2,5 bis 3,2fach (Ranging 0,6-8fach); der Nahvisus blieb im Zeitraum von 12 Monaten (n=23) stabil. Der VB zeigte eine leichte Verschlechterung auf durchschnittlich 3,2fach.</p> <p>Ergebnisse hohe Myopie Der mittlere Nahvisus lag vor der ersten Behandlung bei 0,2 (Ranging 0,1-0,5). Der VB betrug im Durchschnitt 2,5fach (Ranging 0,6-8fach); Der Nahvisus ergab nach 9 Monaten eine signifikante Verbesserung um durchschnittlich eine Linie von 0,2 auf 0,3. Der VB zeigte eine Tendenz zur Verbesserung, wobei der Unterschied nach 9 Monaten nicht signifikant war.</p>	
<p>Lam DSC et al, Br J Ophthalmol 2004; 88: 1315-1319</p>	<p>prospektive, nicht kontrollierte Fallserie</p>	<p>Wirksamkeit und Sicherheit der PDT bei subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei hoher Myopie bei Südpazifikanern.</p>	<p>Ausgang: Ausgangsaugenanzahl ist unklar 31 Augen im 12 Monats follow-up 22 Augen im 24 Monats follow-up</p> <p>PDT nach TAP-Bedingungen</p>	<p>Primärer Outcome – Parameter: Visusverbesserung, -stabilisierung, -verschlechterung</p> <p>Sekundäre Outcome-Parameter: Anzahl der PDT-Behandlungen, Anzahl der Augen mit Verlust von ≥ 3 Zeilen</p> <p>Lückenhafte Darstellung der Ergebnisse. Für die 22 Augen, die 24 Monate nachbeo-</p>	<p>Fazit der Autoren: - keine Kontrollgruppe - weniger PDT-Behandlungen pro Patient als bei VIP. Hypothese: Einfluss des stark pigmentierten Fundus?</p> <p>Fazit der Auswerter: Keine neuen Aussagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien.</p>

				<p>bachtet wurden, waren im Mittel 2,3 PDT-Behandlungen erforderlich.</p> <p>Je jünger der Patient war, desto besser war der Visus 12 und 24 Monate nach PDT.</p>	<p>Keine direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf kaukasische Population (geringere Pigmentierung des Fundus) möglich.</p>
<p>Montero JA et al, Br J Ophthalmol 2003; 87 (2): 173-6</p>	<p>prospektive nicht kontrollierte, extendierte Fallserie</p>	<p>Verteporfin-PDT bei subfovealer CNV bei Myopie</p>	<p>Analyse von Visus- und angiographischem Ergebnis;</p> <p>Aufteilung in 2 Gruppen: ≤ 55 Jahre und > 55 Jahre Klassifikation der chorioretinalen Atrophie nach Avila' Klassifikation.</p> <p>Verteporfin-PDT nach Standard; Bewertung des Effektes in 3 Gruppen: . gut: keine Leckage, CNV komplett geschlossen . partiell: CNV kleiner als im Vorbefund . kein Effekt: CNV gleich oder größer als im Vorbefund.</p> <p>Anzahl der erforderlichen PDT.</p>	<p>33 Augen von 32 Patienten, sphärisches Äquivalent -14,1 dpt, mean BCVA 0,22.</p> <p>31 Augen wurden über 12 Monate nachkontrolliert; 18 Augen ≤ 55 J 13 Augen > 55 J</p> <p>In der Gruppe bis 55 J: 7 Augen (39 %): Verbesserung 4 - 7 Zeilen 4 Augen (22 %): „ 2 – 3 Zeilen 2 Augen (11 %): keine Änderung (± 1 Zeile) 3 Augen (17 %): Verlust von 2- 3 Zeilen 2 Augen (11 %): „ „ 4 – 7 Zeilen</p> <p>In der Gruppe über 55 J: 6 Augen (46 %): Verbesserung 2 – 3 Zeilen 6 Augen (46 %): Verlust von 2 – 3 Zeilen 1 Auge (8 %) : Verlust von 4 – 7 Zeilen.</p> <p>Die Verbesserung des BCVA war in keiner Gruppe stat. signifikant (p= 0,07; p= 0,24)</p> <p>Anzahl der PDT: Pat < 55 J ; Pat > 55 J 4 Augen (22 %) 1 PDT; 3 Augen (23 %) 4 Augen (22 %) 2 PDT; 5 Augen (39 %) 3 Augen (17 %) 3 PDT; 1 Auge (7 %) 7 Augen (39 %) 4 PDT; 4 Augen (31 %)</p>	<p>Fazit der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Relation zw. Sphärischem Äquivalent/ Entwicklung der CNV und Visus bei Pat unter 55 kann PDT auf mind 1 Jahr den Visus verbessern oder stabilisieren - geringe Verbesserung des BCVA - ältere Pat zeigten bereits früher ein Ansprechen auf PDT. <p>Fazit der Auswerter: Keine neuen Aussagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien.</p>
<p>Thölen AM et al, Ophthalmologe</p>	<p>prospektive nicht kontrollierte Kohorte</p>	<p>1. chorioidale Neo-vaskularisation</p>	<p>1.AMD n=66, follow-up über mindestens 6 Monate</p>	<p>Lesefähigkeit gemessen anhand des Vergrößerungsbedarfes (VB). Grenzwertvergrößerungsbe-</p>	<p>Fazit der Autoren: Zusammenfassend zeigte sich bei wiederholter PDT mit Ver-</p>

2003; 100 (1): 28-32.	ten-studie	bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) 2. chorioidale Neovaskularisation bei hoher Myopie	bei n=48; durchschnittlich 3,7 PDT-Behandlungen; 2.Hohe Myopie n=27, follow-up über mindestens 6 Monate bei n=22; Kontrollen nach 9 Monaten liegen vor von 18 Patienten, dabei durchschnittlich 2,5 Behandlungen pro Patient.	darf: 3,2fach Nahvisus Baseline $\geq 0,1$ (Birkhäuser-Tafel) Ergebnisse AMD Der VB zeigte eine leichte Verschlechterung auf durchschnittlich 3,2fach. Ergebnisse hohe Myopie Der VB zeigte eine Tendenz zur Verbesserung, wobei der Unterschied nach 9 Monaten nicht signifikant war.	teporfin bei vorwiegend klassischer subfovealer CNV wegen AMD eine Stabilisierung der Lesefähigkeit für eine bislang 12-monatige Verlaufbeobachtung. Bei hoher Myopie ließ sich eine Tendenz zur Verbesserung der Lesefähigkeit für eine 9-monatige Folgezeit nachweisen. Erst der Langzeitverlauf wird zeigen, ob dieser Gewinn von Dauer ist. Fazit der Auswerter: Keine neuen Aussagen zusätzlich zu den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien.
Nebenwirkungen					
Autoren	Studientyp	Indikationen	Prüf- und Kontrollbedingungen	Zielparameter	Ergebnisbewertung
Arnold JJ, et al. Am J Ophthalmol 2004; 137 (4): 683-96.	retrospektive Subgruppenanalyse	wie TAP und VIP-Studien	Dokumentation aller Fälle von akutem schweren Visusverlust nach PDT	14 Fälle bei 627 behandelten Augen erlitten einen akuten schweren Visusverlust	Fazit der Autoren: Der schwere Visusverlust war ein seltenes Ereignis, das Risiko übersteigt dabei nicht den Nutzen. Patienten sollten über das Risiko aufgeklärt werden. Fazit der Auswerter: Die Auswerter schließen sich der Meinung der Autoren an. Es ist darauf hinzuweisen, dass 10 der 14 beobachteten Fälle aus der VIP 2 (225 Augen) Studie stammten.
Axer-Siegel R.	wahrscheinlich	okkulte CNV mit	30 Patienten mit 34 behan-	Visus und angiographisches Bild	Fazit der Autoren:

<p>et al. Arch Ophthalmol 2004; 122 (4): 453-9.</p>	<p>retrospektive Fallserie</p>	<p>seröser Pigmentepithelabhebung (PED) bei AMD</p>	<p>delten Augen mit durchschnittlich vier PDT-Behandlungen mit durchschnittlicher follow-up-Zeit von 19 Monaten</p>	<p>Ergebnisse: Zeilenverlust > 3 Zeilen: 19 Augen = 56 % Zeilenverlust 1-2 Zeilen: 7 Augen = 21 %</p>	<p>Da 19 von 34 behandelten Augen einen schweren Verlust der Sehschärfe (>3 Snellen-Zeilen) erlitten und in 48 % die Läsionsgröße zunahm, ist der Nutzen eine PDT bei CNV mit PED fragwürdig.</p> <p>Fazit der Auswerter: Die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.</p>
<p>Borodoker N et al, 2002 Am J Ophthalmol 2002; 133 (2): 211-4</p>	<p>prospektive nicht randomisierte, kontrollierte klinische Studie</p>	<p>subfoveale chorioidale Neovaskularisation bei AMD – Einfluß der Hydratation des Patienten auf die Inzidenz von Verteporfin-assoziierten Rückenschmerzen</p>	<p>250 konsekutive Patienten mit subfovealer CNV bei AMD, die PDT erhalten sollten;</p> <ul style="list-style-type: none"> - 125 erhielten 30 Minuten vor Infusionsbeginn 500 ml Wasser per os; danach PDT nach Standard; - 125 PDT nach Standard ohne Hydratation 	<p>Reduktion der Inzidenz von Rückenschmerzen bei der Infusion der Verteporfin.</p> <p>Bei der PDT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9,6 % der Patienten (12) mit Hydratation - 9,6 % der Patienten ohne Hydratation (12) <p>klagen über Rückenbeschwerden während der Infusion.</p> <p>Statistisch kein Unterschied (p=1,0) Am Ende der Infusion verschwanden die Schmerzen.</p>	<p>Fazit der Autoren: Die Hydratation ist zur Verhinderung von Verteporfin-assoziierten Rückenschmerzen nicht geeignet.</p> <p>Fazit der Auswerter: Die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.</p>
<p>Bressler NM Retina 2004; 24 (4): 512-20.</p>	<p>prospektive Multizenter-Studie zur Erhebung der Sicherheit</p>	<p>überwiegend klassische subfoveale CNV bei AMD</p>	<p>222 Zentren mit 4.435 eingeschlossenen Patienten, von denen 4.051 ausgewertet werden konnten. Diese erhielten im Durchschnitt etwa 1,7 Behandlungen</p>	<p>6,8 % der behandelten Patienten hatten ein unerwünschtes Ereignis Es fanden sich bei 2,6 % abnormer oder abnehmender Visus, bei 0,6 % ein akuter schwerer Sehschärfenverlust, bei 0,3 % Infusions-assoziierte Rückenschmerzen.</p>	<p>Fazit der Autoren: Es fanden sich keine neuen Sicherheitsbedenken</p> <p>Fazit der Auswerter: Die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.</p>
<p>Cohen SY et al. Br J Ophthalmol 2003; 87 (8):</p>	<p>prospektive nicht kontrollierte Mono-Center- Studie</p>	<p>Sehstörungen und Charles-Bonnet-Syndrom (= CBS) bei/nach PDT we-</p>	<p>100 konsekutive Patienten, die wegen neovaskulärer CNV bei AMD eine PDT erhielten, wurden 6 – 12</p>	<p>5 Patienten hatten vorübergehende, strukturierte visuelle Halluzinationen mit bekannten oder unbekanntem Gesichtern und geometrischen Mustern;</p>	<p>Fazit der Autoren: Hypothese: akute anatomische Änderungen der Makula können diese Phänomene triggern.</p>

<p>977-9</p>		<p>gen überwiegend klassischer CNV bei AMD</p> <p>(Charles-Bonnet-Syndrom = komplexe visuelle Halluzinationen bei psychisch gesunden Personen)</p>	<p>Wochen nach PDT mündlich nach visuellen Halluzinationen befragt; Ergebnis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ohne (80 %) • mit „unstructured visual hallucinations“ (15 %) • mit “structured visual hallucinations” (= CBS) (5 %) 	<p>15 Patienten hatten Photopsien, Blitzlichter, wechselnde Farben Beginn: einige wenige Tage nach PDT Halluzinationen waren 3 Monate nach Behandlung noch vorhanden.</p> <p>Die beiden Gruppen waren identisch im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Sehschärfe.</p>	<p>Möglicherweise ein Nebeneffekt der PDT</p> <p>Fazit der Auswerter: Die Häufigkeit der Halluzinationen (20 %) ist auffällig, diese Nebenwirkung wurde aber in keiner anderen der ausgewerteten Veröffentlichungen berichtet. Diese Nebenwirkung hatte bis zum Juli 2005 keinen Eingang in die Fachinformationen gefunden.</p>
<p>Do DV et al, Am J Ophthalmol 2004; 137 (3): 558-60</p>	<p>retrospektive nicht kontrollierte Fallserie</p>	<p>Hämorrhagie nach Verteporfin-PDT bei rein okkulten CNV bei AMD</p>	<p>55 Augen von 52 Patienten wurden retrospektiv ausgewertet: 3 Monate nach Dokumentation der Blutung war der Visus median 8,5 Zeilen schlechter als vor Behandlung. Patienten wurden ausgewertet, wenn 3 Monate follow-up nach Dokumentation der Blutung vorlagen.</p> <p>Definition der großen Blutung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intravitreal • intraretinal • subretinal • unter retinalem Pigmentepithel • jede Kombination • Patienten, die vor dem 3-Monats-follow-up einen chirurg. Eingriff zur 	<p>5 Augen (9 %) entwickelten innerhalb der ersten 3 Monate eine submakuläre Blutung;</p> <p>Visus: Median bei 47 Augen ohne Hämorrhagie: 20/80; 20/160 bei 5 Augen mit Hämorrhagie (im median 8,5 Zeilen (2 – 10) schlechter)</p> <p>Größe CNV ohne und mit Blutung: 4000 µm/ 4900 µm</p> <p>Aspirin-Einnahme ohne und mit Blutung: 20 (43 %); 1(20 %)</p> <p>Plavix, Ticlid, Coumadin: bei jeweils einem Patienten ohne Blutung</p> <p>Viagra: 1 Patient mit Blutung</p> <p>Zeitraum:</p>	<p>Fazit der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kleine Fallzahl • retrospektive Auswertung • kein Rückschluß auf Häufigkeit möglich (Konfidenzintervall 1,4 – 16,6 %) • eventuell Prädisposition für Blutungen bei manchen Patienten. • es konnten keine eindeutigen Risikofaktoren für das Auftreten von Hämorrhagien nach PDT identifiziert werden. <p>Fazit der Auswerter: Die Auswerter schließen sich dem Fazit der Autoren an.</p>

			<p>Entfernung der Blutung hatten durchführen lassen;</p> <p>32 Frauen (62 %) 51 Weiße (non-hispanic) (98 %) mittleres Alter: 78 J 28 Hypertoniker (54 %) 1 unspezifische Leukopathie, 1 chronisch lymphatische Leukämie</p>	<p>Blutung innerhalb dem 2. bis 3 Monat nach PDT – aber nicht innerhalb 7 Tage nach Therapie.</p> <p>Follow-Up der Patienten mit Blutung: 3 bis 12 Monate;</p> <p>Größe der Blutung 9 – 16 Papillenflächen</p> <p>In 2 Fällen: chirurgische Intervention zur Reduktion der Blutung; In 3 Fällen: abwarten</p> <p>1 Patient entwickelt erneute Blutung nach weiterer PDT.</p>	
<p>Theodossiadis C GP et al, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003; 241 (1): 13-8</p>	<p>Prospektive Kohortenstudie</p>	<p>Darstellung der Häufigkeit von extensiven retinalen Hämorrhagien innerhalb von 48 Stunden nach PDT und ihres Verlaufs bei subfovealer CNV bei AMD.</p>	<p>215 Augen von 194 konsekutiven Patienten mit subfovealer CNV bei AMD</p> <p>. Nachbeobachtung 11 – 21 Monate;</p>	<p>4 von 215 Augen (1,86 %) entwickelten innerhalb 48 Stunden nach PDT eine massive, makuläre Hämorrhagie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine rein klassische CNV - eine überwiegend klassische CNV - 2 rein okkulte CNV <p>CNV zwischen 4800 und 5400µm.</p> <p>Visus sank auf Handbewegungen ab und blieb so über die gesamte Nachbeobachtungszeit;</p>	<p>Fazit der Autoren: Der Grund der extensiven makulären Hämorrhagien innerhalb 48 Stunden nach PDT ist unklar. Patienten sollen vor der Behandlung über diese Möglichkeit aufgeklärt werden.</p> <p>Fazit der Auswerter: Die Häufigkeit der extensiven, retinalen Hämorrhagien (1,8 %) ist auffällig. Diese Nebenwirkung fand in dieser Form (auch für klass. CNV) bis zum Juli 2005 keinen Eingang in die Fachinformationen.</p>

9.16 Bewertungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (BUB-Richtlinien)

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntmachungen

Beschluss

einer Neufassung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinien) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

vom 1. Dezember 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 5678) beschlossen, die Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinien) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602), zuletzt geändert durch Bekanntmachung vom 24. März 2003 (BAnz. 2003 S. 14 486), in Kraft getreten am 9. Juli 2003, wie folgt neu zu fassen (die Anlagen der Richtlinie bleiben unverändert):

„Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie)“

Präambel

Diese Richtlinie sichert ein einheitliches Verfahren bei der Bewertung medizinischer Methoden und Leistungen durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Sie gewährleistet damit ein objektives, transparentes und nachprüfbares Verfahren der Bestimmung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse i. S. d. § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V zur Beurteilung von Wirksamkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit der überprüften Methode.

§ 1

Geltungsbereich

- (1) Die Richtlinie regelt das Bewertungsverfahren für Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, soweit zu deren Erstellung neue medizinische Methoden nach § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V, bereits erbrachte Leistungen nach § 135 Abs. 1 S. 2 SGB V oder Heilmittel nach § 138 SGB V zu bewerten sind. Eine Bewertung in diesem Sinne findet insbesondere statt bei Erlass der Richtlinien nach dem fünften Sozialgesetzbuch § 92 Abs. 1 S. 2
- Nrn. 1 und 5 (ärztliche Untersuchungs- und Behandlungsmethoden),
 - Nr. 3 (Maßnahmen zur Früherkennung von Krankheiten),

- Nr. 4 (ärztliche Betreuung bei Schwangerschaft und Mutterschaft),
 - Nr. 6 (Verordnung von Heilmitteln),
 - Nr. 10 (medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft) und
 - Nr. 11 (medizinische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, zum Schwangerschaftsabbruch und zur Sterilisation).
- (2) Die erneute Beratung einer abgelehnten oder anerkannten Methode erfolgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).
- (3) Die Verfahrensordnung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Durchführung der Anhörungen auf der Grundlage von §§ 35 Abs. 2, 92 Abs. 1 b, Abs. 2, Abs. 3a, Abs. 5, Abs. 6, Abs. 7 und Abs. 7a SGB V bleibt unberührt.

§ 2

Neue Methode

- (1) Als „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethode können nur Leistungen gelten, die
- noch nicht als abrechnungsfähige ärztliche Leistungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) enthalten sind oder die
 - als ärztliche Leistungen im EBM aufgeführt sind, deren Indikation aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren.

Begriffe der ICF:

- *Körperfunktionen* sind die physiologischen Funktionen von Körpersystemen (einschließlich psychologischer Funktionen).
- *Körperstrukturen* sind anatomische Teile des Körpers wie Organe, Gliedmaßen und ihre Bestandteile.
- Beeinträchtigungen dieser Komponente (Körperfunktionen und/oder Körperstrukturen) werden als *Schädigungen* bezeichnet.
- Eine *Aktivität* ist die Durchführung einer Aufgabe oder einer Handlung (Aktion) durch eine Person.
- *Teilhabe* ist das Einbezogensein in eine Lebenssituation.
- Beeinträchtigungen dieser Komponente (Aktivität und/oder Teilhabe) werden als *Beeinträchtigungen der Aktivität* bzw. *Teilhabe* bezeichnet.

3. Wechselwirkungen zwischen den Komponenten der ICF

Die Funktionsfähigkeit eines Menschen bezüglich bestimmter Komponenten der Gesundheit ist als eine Wechselwirkung oder komplexe Beziehung zwischen Gesundheitsproblemen und Kontextfaktoren zu verstehen. Es besteht eine dynamische Wechselwirkung zwischen diesen Größen: Interventionen bezüglich einer Größe können eine oder mehrere der anderen Größen verändern (*siehe auch Grafik*).

4. ICF und ICIDH - Zuordnung der Begrifflichkeiten

Seit Mitte der 90er-Jahre werden in der sozialmedizinischen Begutachtung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), insbesondere bezüglich von Anträgen auf Leistungen der medizinischen Rehabilitation, die Begriffe der ICIDH verwendet. Diese stellt die Grundlage für die nachfolgend genannten Empfehlungen bzw. Richtlinien dar:

1. Gemeinsame Rahmenempfehlung für ambulante und stationäre Vorsorge- und Rehabilitationsleistungen auf der Grundlage des § 111 b SGB V vom 12. Mai 1999

2. Begutachtungs-Richtlinien „Vorsorge und Rehabilitation“ des Medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS) vom 12. März 2001.

Auch den „Rahmenempfehlungen zur ambulanten Rehabilitation“ der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) vom 20. Oktober 2000 liegt die ICIDH als konzeptionelles und begriffliches Bezugssystem zugrunde. Es ist daher notwendig darzustellen, wie die Begriffe der ICIDH denen der ICF zuzuordnen sind. Die *Tabelle* enthält eine diesbezügliche Gegenüberstellung. □

(2) Bestehen Zweifel, ob es sich um eine „neue“ Methode im Sinne der vorangehenden Definition handelt, so ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses gemäß § 87 SGB V einzuholen.

(3) Als „neue“ Heilmittel nach § 138 SGB V können nur Maßnahmen gelten, – die zum Zeitpunkt der Prüfung durch den Bundesausschuss nach den Heilmittel-Richtlinien nicht verordnungsfähig sind, oder

– Maßnahmen, die für bestimmte Indikationen bereits nach den Heilmittel-Richtlinien verordnet werden können, deren Indikationsbereiche aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren haben.

§ 3

Gesetzliche Grundlagen

(1) Gemäß § 2 SGB V stellen die Krankenkassen den Versicherten Leistungen unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes zur Verfügung. Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen.

(2) Gemäß § 12 SGB V müssen die Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.

(3) Gemäß § 135 Abs. 1 SGB V sind durch den Bundesausschuss sowohl „neue“ als auch erbrachte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung daraufhin zu überprüfen, ob die Kriterien des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfüllt sind.

(4) Weiterhin sind die jeweilig geltenden gesetzlichen Vorschriften, insbesondere §§ 24, 24 a, 24b, 25, 26, 27, 27 a, 28, 32, 33 und 138 SGB V zu beachten.

§ 4

Voraussetzungen für die Überprüfung

(1) Die Überprüfung von medizinischen Methoden hinsichtlich der Erfüllung der im SGB V gesetzlich vorgegebenen Kriterien erfolgt

a) auf Antrag eines Spitzenverbandes der Krankenkassen, der Kassenärztlichen

Bundesvereinigung oder einer Kassenärztlichen Vereinigung. Anträge sind schriftlich zu begründen und mit Unterlagen gemäß § 8 dieser Richtlinie zu belegen. Im Beratungsantrag muss die zu prüfende Methode in ihrer Art, ihrer Indikation und indikationsbezogenen Zielsetzung beschrieben sein. Angaben über die spezielle Zielpopulation und die erforderlichen organisatorischen Rahmenbedingungen der zu überprüfenden Methode können erforderlich sein. Mit der Antragstellung sind Angaben zu den Priorisierungskriterien gemäß § 5 dieser Richtlinie vorzulegen.

b) auf Initiative des Bundesausschusses, wenn fundierte Unterlagen zum Beleg des Nutzens, zur Verbreitung oder zu Zweifeln an einer bereits in der vertragsärztlichen Versorgung verbreiteten Methode vorgelegt werden.

(2) Der Bundesausschuss kann die beantragte Beratung einer Methode ablehnen, wenn offenkundig keine aussagefähigen Beurteilungsunterlagen gemäß § 8 vorliegen. Zuvor fordert der zuständige Arbeitsausschuss den Antragsteller zur Ergänzung oder Präzisierung seines Antrags innerhalb einer angemessenen Frist auf.

(3) Bei der Antragsprüfung ist zu ermitteln, welcher Arbeitsausschuss für die Vorbereitung der beantragten Entscheidung zuständig ist. Die Zuständigkeit der vom Bundesausschuss eingerichteten Arbeitsausschüsse bestimmt sich nach internen Aufgabenzuweisungen, welche die Vorbereitung der im Katalog nach § 92 Abs. 1 S. 2 SGB V aufgeführten Richtlinien jeweils einem Arbeitsausschuss zuordnen.

§ 5

Prioritätenfestlegung

Der zuständige Arbeitsausschuss legt unter Berücksichtigung der Relevanz der Methode bei der Früherkennung, Diagnostik oder Behandlung bestimmter Erkrankungen, der mit der Anwendung verbundenen Risiken und unter Berücksichtigung voraussichtlicher wirtschaftlicher Auswirkungen fest, welche nach § 4 zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden, soweit das Plenum des Bundesausschusses keine anderweitigen Vorgaben gesetzt hat.

§ 6

Ankündigung der Überprüfung

(1) Der zuständige Arbeitsausschuss veröffentlicht im Bundesanzeiger, im Deutschen Ärzteblatt und im Internet

diejenigen Methoden oder Leistungen, die zur Überprüfung anstehen.

(2) Mit der Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Die nach der Verfahrensordnung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Durchführung der Anhörungen auf der Grundlage von §§ 35 Abs. 2, 92 Abs. 1 b, Abs. 2, Abs. 3 a, Abs. 5, Abs. 6, Abs. 7 und Abs. 7 a SGB V anhörensberechtigten Organisationen werden über die Veröffentlichung und ihr Recht zur Stellungnahme schriftlich unterrichtet.

(3) Für die Stellungnahmen ist ein vom Arbeitsausschuss entwickelter Fragebogen zugrunde zu legen. Die Stellungnahme soll durch Unterlagen nach § 8 belegt werden. Zur Abgabe der Stellungnahmen einschließlich der Belegunterlagen ist durch den Arbeitsausschuss eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll.

§ 7

Verfahren der Überprüfung und Entscheidungsfindung

(1) Der Arbeitsausschuss legt der Überprüfung die gemäß § 4 vorgelegten Unterlagen zugrunde und berücksichtigt die Stellungnahmen nach § 6. Für die Überprüfung führt er eigene Recherchen durch, um Unterlagen nach § 8, wie zum Beispiel umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien und Auswertungen medizinischer Datenbanken zu sichten.

(2) Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien folgt der in den Absätzen 1 und 2 in § 8 angegebenen Reihenfolge.

(3) Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden den Evidenzstufen gemäß § 9 Abs. 1 bis 3 zugeordnet. Sie werden hinsichtlich ihrer Durchführungsqualität gemäß § 9 Abs. 4 bewertet; es wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgungssituation geprüft und das Ergebnis in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen.

(4) Zur Bearbeitung kann der Arbeitsausschuss Arbeitsgruppen einsetzen, deren Ergebnisse im Arbeitsausschuss durch Berichtersteller vorgetragen werden. Soweit erforderlich, leitet der Arbeitsausschuss zusätzlich die Einholung von Gut-

achten und die Hinzuziehung von Sachverständigen ein. Die Zuständigkeit und das Entscheidungsverfahren bei kosten-auslösenden Aufträgen regelt die Geschäftsordnung des Bundesausschusses.

(5) Die Anerkennung einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode nach § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V oder eines neuen Heilmittels nach § 138 SGB V setzt voraus, dass die gesetzlich vorgegebenen Kriterien vom Bundesausschuss als erfüllt angesehen werden.

(6) Eine zulasten der Krankenkassen bisher erbrachte vertragsärztliche Leistung ist nach § 135 Abs. 1 S. 2 SGB V auszuschließen, wenn eines oder mehrere der Kriterien nach § 135 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 SGB V nicht erfüllt werden.

(7) Der Nutzen einer Methode ist in der Regel durch qualitativ angemessene Unterlagen der Evidenzklasse 1 mit klinisch relevanten Endpunkten zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode Studien dieser Evidenzklasse nicht vor oder lassen kein eindeutiges Ergebnis zu, so entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

(8) Auf Vorschlag des Arbeitsausschusses kann der Bundesausschuss in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre aussetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in § 8 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung durch ein Modellvorhaben i. S. der §§ 63 bis 65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Die Aussetzung kann verlängert werden.

(9) Der Bundesausschuss kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuss die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

§ 8 Unterlagen zur Überprüfung der medizinischen Methoden

(1) Leistungen der Früherkennung werden wie folgt überprüft:

1. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 1 SGB V, ob es sich um eine Krankheit handelt, die wirksam behandelt werden kann, erfolgt insbesondere auf der Basis von

a) Unterlagen zu klinischen Wirksamkeitsstudien mit geeigneten Outcome-Parametern (efficacy) und

b) Studien unter Alltagsbedingungen (effectiveness), die die Wirksamkeit und die damit verbundenen Risiken therapeutischer Interventionen belegen, vorzugsweise im Zusammenhang mit der Durchführung der Screening-Untersuchungen.

2. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 2 SGB V, ob Vor- oder Frühstadien dieser Krankheiten durch diagnostische Maßnahmen erfassbar sind, erfolgt insbesondere auf der Basis von

a) Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung und zum Verlauf mit Intervention,

b) Diagnosestudien, die die Aussagekraft der diagnostischen Maßnahmen in einem Früherkennungs-Setting nachweisen, und

c) Unterlagen dazu, ob die in Studien gezeigte Aussagekraft und Qualität auch bei flächendeckendem Einsatz gewährleistet werden kann.

3. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 3 SGB V, ob die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen sind, erfolgt insbesondere auf der Basis von

a) Unterlagen zur Dokumentation einer hinreichenden Trennschärfe von Befundkategorien und

b) Studien zur technischen Güte des Diagnoseverfahrens.

4. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 4 SGB V, ob genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln, erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur

a) Häufigkeit der abzuklärenden Fälle,

b) Häufigkeit der zu behandelnden Fälle,

c) Zahl und Qualifikation der Leistungserbringer (insbesondere Register, wie zum Beispiel Bundesarztregister, Krankenhausadressbuch, Landeskrankenhausplan der Länder, Register anderer, spezifischer Leistungserbringer) und

d) notwendigen Organisation der gesamten Screeningkette, einschließlich der Behandlung und

e) Struktur der Behandlung.

5. Die Einschätzung der Wirtschaftlichkeit i. S. des § 12 Abs. 1 S. 1 SGB V einer Maßnahme erfolgt möglichst auf der Basis von Unterlagen zu

a) Kosten pro entdecktem Fall,

b) Kosten pro Verhinderung einer Erkrankung, einer Behinderung und eines Todes,

c) Kosten und Einsparung der aus der Früherkennung resultierenden Therapie,

d) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf den einzelnen Patienten oder Versicherten,

e) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung und

f) Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Maßnahmen.

(2) Diagnostische und therapeutische Leistungen werden wie folgt überprüft:

1. Die Überprüfung des Nutzens einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen

a) zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen,

b) zum Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode,

c) zur Abwägung des Nutzens gegen die Risiken,

d) zur Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen (outcomes) und

e) zum Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung.

2. Die Überprüfung der medizinischen Notwendigkeit einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen

a) zur Relevanz der medizinischen Problematik,

b) zum Spontanverlauf der Erkrankung und

c) zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen.

3. Die Überprüfung der Wirtschaftlichkeit einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur

a) Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten oder Versicherten,

b) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf den einzelnen Patienten oder Versicherten,

c) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung und

d) Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden.

§ 9 Klassifizierung und Bewertung der Unterlagen

(1) Bei der Klassifizierung der Unterlagen zu Methoden der Früherkennung gelten folgende Evidenzstufen:

I Systematische Übersichtsarbeiten (z. B. systematische Reviews, Metaanalysen) prospektiver, kontrollierter, randomisierter Interventionsstudien in der Anwendung als Screeningtest.

II Einzelne prospektive, kontrollierte, randomisierte Interventionsstudien in der Anwendung als Screeningtest.

III Kontrollierte Studien, die nicht II. entsprechen (z. B. Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien).

IVa Prospektive Diagnosestudien (ungeschichtet) in der Anwendung als Screeningtest, aus deren Ergebnissen Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen werden können.

IVb Prospektive Diagnosestudien (ungeschichtet) außerhalb der Anwendung als Screening-Maßnahme, sonst wie IVa.

IVc Diagnosestudien (geschichtet), aus deren Ergebnissen Berechnungen von Sensitivität und Spezifität vorgenommen werden können.

V Pathophysiologische Überlegungen oder Forschungsergebnisse, deskriptive Darstellungen und Spezifität ohne Studiencharakter, Konsensuskonferenzen, Expertenmeinungen, Einzelfallberichte.

(2) Bei der Klassifizierung der Unterlagen zu diagnostischen Methoden gelten folgende Evidenzstufen:

Ia Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

Ib Randomisierte kontrollierte Studien

IIa Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

IIb Prospektive, insbesondere vergleichende Kohortenstudien mit validierten Zielgrößen (sog. Goldstandards), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurden, wobei Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden und der Einfluss auf diagnostisch-therapeutische Entscheidungen dokumentiert ist.

IIIa Prospektive Kohortenstudien oder retrospektive Fallsammlungen an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand validierter Zielgrößen (sog. Goldstandards) bei Studienbeginn feststeht und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben.

IIIb Prospektive Kohortenstudien oder retrospektive Fallsammlungen an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand einer nicht validierten diagnostischen Referenzgröße bei Studienbeginn feststeht und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben.

IV Evidenz außerhalb von Studien: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

(3) Bei der Klassifizierung der Unterlagen zu therapeutischen Methoden gelten folgende Evidenzstufen:

Ia Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

Ib Randomisierte vergleichende klinische Studien

IIa Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

IIb Prospektive, insbesondere vergleichende Kohortenstudien

III Retrospektive Studien

IV Evidenz außerhalb von Studien: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

(4) Der Arbeitsausschuss prüft die Aussagekraft der vorgelegten Unterlagen. Im Einklang mit internationalen Empfehlungen bewertet er die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Unterlagen und überprüft die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext. Bei der Bewertung sollen insbesondere auch die Verwendung patientenrelevanter Zielgrößen oder die eingesetzten Maßnahmen zur Vermeidung von verzerrten Studienergebnissen berücksichtigt werden.

§ 10

Empfehlungen zur Qualitätssicherung

(1) Zu Methoden, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, sollen nach den Vorgaben in § 135 Abs. 1 SGB V Empfehlungen abgegeben werden über

- die notwendige Qualifikation der Ärzte,

- die apparativen Anforderungen,

- die Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und

- die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

(2) Zu neuen Heilmitteln, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, sollen nach den Vorgaben in § 138 SGB V Empfehlungen abgegeben werden für die Sicherung der Qualität bei der Leistungserbringung.

§ 11

Zusammenfassender Bericht

Die Überprüfung einer Methode wird zusammenfassend wie folgt dokumentiert:

a) der Antrag oder die Initiative zur Überprüfung und die Begründung

b) die der Beschlussempfehlung zugrunde liegenden Unterlagen und ihre Bewertung

c) Beschlussempfehlung und Begründung.

§ 12

Beschlussfassung des Bundesausschusses

(1) Der Bundesausschuss entscheidet durch Beschluss auf Grundlage einer schriftlichen Begründung über das Ergebnis des Bewertungsverfahrens einschließlich der Empfehlungen nach § 11 in Form von Richtlinien. Der Bundesausschuss kann die Beschlussvorlage mit verbindlichen Bestimmungen zum weiteren Vorgehen an den Arbeitsausschuss zurückverweisen oder eigene Erkundigungen anstellen.

(2) Näheres zur Beschlussfassung wird durch die Geschäftsordnung des Bundesausschusses geregelt.

§ 13

Veröffentlichung der Ergebnisse

(1) Der Bundesausschuss legt den Richtlinienbeschluss gemäß § 94 Abs. 1 SGB V dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung vor. Nicht beanstandete Beschlüsse werden im Bundesanzeiger veröffentlicht.

(2) Der Bundesausschuss gibt mit der Veröffentlichung des Beschlusses den zugehörigen zusammenfassenden Bericht zur Veröffentlichung frei.

§ 14

In-Kraft-Treten

(1) Die Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung in Kraft.

(2) Bewertungen, die vor In-Kraft-Treten der Richtlinienänderung nach § 5 eingeleitet wurden, können nach dem vor der Richtlinienänderung geltenden Verfahren durchgeführt werden."

Köln, den 1. 12. 2003

Bundesausschuss der Ärzte
und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

Erläuterung der KBV: Der vorstehende Beschluss des Bundesausschusses ist am 23. März 2004 im Bundesanzeiger veröffentlicht und damit am Folgetag in Kraft gesetzt worden. □

9.17 Beratungsantrag und Begründung zur Photodynamischen Therapie bei hoher Myopie (ohne Anlagen)



Verband der
Angestellten-
Krankenkassen e.V.



AEV - Arbeiter-
Ersatzkassen-
Verband e.V.



Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen	
Eing. 08. MAI 2002	
Original an:	<i>Dr. Pflümming</i>
Kopie an:	Vorsitzender

VdAK / AEV • 53719 Siegburg

Arbeitsausschuss
Ärztliche Behandlung des
Bundesausschusses der
Ärzte und Krankenkassen
Auf dem Seidenberg 3 a

53721 Siegburg

Grundsatzfragen der
medizinischen Versorgung/
Leistungen

Frankfurter Straße 84
53721 Siegburg
Telefon: 0 22 41 / 108 - 0
Telefax: 0 22 41 / 108 - 248
Internet: www.vdak-aev.de

Ihre Ansprechpartnerin:
Petra Hadank
Durchwahl: 332, Fax: 248
Petra.Hadank@vdak-aev.de

2141/118/Hk/St

06. Mai 2002

Antrag gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

hier: **Photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie**

Sehr geehrte Damen,
sehr geehrte Herren,

hiermit stellen wir gemäß § 135 Abs. 1 SGB V den Antrag auf Bewertung der photodynamischen Therapie bei pathologischer Myopie.

Am 16.10.2000 fasste der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen den Beschluss, die photodynamische Therapie mit dem Inhaltsstoff Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration für die vertragsärztliche Versorgung anzuerkennen und diese Indikation in die Anlage A der anerkannten Methoden aufzunehmen.

Vor dem Hintergrund einer Zunahme von Kostenübernahmeanträgen bei myopischen Augenerkrankungen, die nicht über die EBM-Ziffer 1250 als Sachleistung abzurechnen sind, hat das Fachreferat Arzneimittel/neue und unkonventionelle Heilmethoden im MDK Westfalen-Lippe die beigefügte Stellungnahme erarbeitet.

Hiernach gibt es nur eine randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie für die Indikation pathologische Myopie. Publiziert sind bisher nur Einjahresergebnisse. Für die Wirksamkeitsvariable 1,5 Zeilen soll über den gesamten Untersuchungszeitraum von zwei Jahren eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Placebogruppe für die mit Verteporfin behandelten Patienten bestehen. Bei Zugrundelegung des Outcome-Parameters Visusverlust von 3 Zeilen ist nach Angabe der amerikanischen Zulassungsbehörde lediglich die Wirksamkeit für ein Jahr nachgewiesen, nach zwei Jahren zeigte sich keine signifikante Differenz zwischen den Behandlungsgruppen.

Behandlungsalternativen von zweifelsfrei belegter Wirksamkeit fehlen in der vertragsärztlichen Versorgung.

Beachtlich ist letztlich, daß der Berufsverband der Augenärzte sowie die diesbezüglichen Fachgesellschaften die Anwendung der photodynamischen Therapie für die Myopie empfehlen, weshalb sich gleichfalls die Notwendigkeit einer Prüfung nach § 135 Abs. 1 SGB V ergibt.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Johannes Bruns

Anlagen

9.18

Beratungsantrag und Begründung zur Photodynamischen Therapie bei verschiedenen Indikationen (ohne Anlagen)



Verband der
Angestellten-
Krankenkassen e.V.



AEV - Arbeiter-
Ersatzkassen-
Verband e.V.

VdAK / AEV • 53719 Siegburg

An den
Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
- Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" -
Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen	
Eing. 19. SEP. 2003	
Original ggü. Kopie ggü.	Verstärker /11.09.

Grundsatzfragen der
medizinischen Versorgung/
Leistungen

Frankfurter Straße 84
53721 Siegburg
Telefon: 0 22 41 / 108 - 0
Telefax: 0 22 41 / 108 - 248
Internet: www.vdak-aev.de

Ihr Ansprechpartner:
Michael Söntgen
Durchwahl: 288, Fax: 248
Michael.Soentgen@vdak-aev.de

18. September 2003

Antrag gemäß § 135 Abs. 1 SGB V hier: Photodynamische Therapie bei verschiedenen Indikationen

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit stellen wir gemäß § 135 Abs. 1 SGB V den Antrag auf Bewertung der photodynamischen Therapie bei den Indikationen

- rein okkulte subfoveoläre chorioidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makulopathie
- juxtafoveoläre CNF
- sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese

Bereits mit Schreiben vom 6. Mai 2002 haben wir einen Antrag gemäß § 135 Absatz 1 SGB V auf Überprüfung der photodynamischen Therapie bei „pathologischer Myopie“ gestellt. In seiner Sitzung am 29. August 2002 hat der Arbeitsausschuss Ärztliche Behandlung beschlossen, als weiteres prioritäres Thema die „photodynamische Therapie bei pathologischer Myopie“ zu beraten (Bundesanzeiger Nr. 194/2002 vom 17.10.2002 – Seite 23 700).

Bezüglich der Indikation unter a) liegt eine Grundsatzstellungnahme des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung Nordrhein vom 29.11.2002 vor. Die Autorin kommt zu folgendem Fazit:

„Für die Indikation okkulte chorioidale Neovaskularisation bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) sind im wesentlichen die Ergebnisse der VIP-Studie heranzuziehen.“

Diese Zweijahresergebnisse zeigen, dass nach 24 Monaten das relative Risiko eines Visusverlustes von mindestens 3 Zeilen für das behandelte Auge in der Verteporfin-Gruppe

statistisch signifikant geringer war als in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied ist auch klinisch bedeutsam.

Es handelt sich hierbei um eine evidenzbasierte Studie, formal Klasse 1; so dass nach 24 Monaten die Wirksamkeit der photodynamischen Therapie bei okkulten chorioidalen Neovaskularisationen bei altersbedingter Makuladegeneration anhand der bisher veröffentlichten Studie wissenschaftlich nachgewiesen scheint.

Langzeitergebnisse liegen nicht vor. Bei 4,4 % der Patienten trat eine akute Visusverschlechterung innerhalb der ersten 7 Tagen nach Behandlung in der Verteporfin-Gruppe auf, was in der Placebo-Gruppe nicht der Fall war. Vereinzelt wird zwischenzeitlich über Fälle von Rissen des retinalen Pigmentepithels nach Anwendung von photodynamischer Therapie berichtet, so dass besonderes Augenmerk auf die Beobachtung von Nebenwirkungen zu legen ist.

Da gesicherte Therapiealternativen fehlen und eine Sehverschlechterung bei dieser Erkrankung häufig eintritt, ist die Anwendung PDT mit Verteporfin bei okkulten chorioidalen Neovaskularisationen ohne klassischen Anteil mit kürzlicher Krankheitsprogression und Visus von mindestens 0,2, sowie einer Läsionsgröße ≤ 4 Papillenflächen medizinisch nachvollziehbar.

Hierbei sind allerdings unbedingt Qualitätssicherungsmaßnahmen und eine entsprechende Aufklärung der Patienten über möglichen Visusverlust zu fordern.

Bei dieser Bewertung wird lediglich ein medizinischer Nutzen für den klinisch bedeutsamen geringeren Visusverlust des behandelten Auges in der Verteporfin-Gruppe nach 24 Monaten festgestellt. Es wird nicht das Ausmaß des Nutzens diskutiert. Im Hinblick auf eine sozialökonomische Würdigung ist die Durchführung der PDT im Rahmen eines Modellprojektes zu empfehlen, in dem auch Aspekte wie beidäugiges Sehen, Lebensqualität, Erhalt der Fähigkeit zur selbständigen Alltagsbewältigung, Notwendigkeit vergrößernder Sehhilfen oder anderer Hilfsmittel, Einsatz von Pflegediensten erfasst werden. Zudem wäre so auch eine Erhebung von Nebenwirkungen und Langzeitergebnissen möglich.

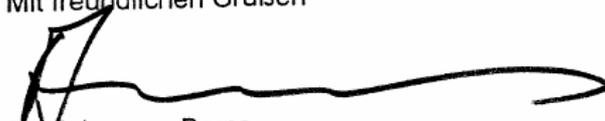
Da auf diesem Gebiet auch eine Reihe anderer Verfahren in Erforschung sind, sollte die Methode in absehbarer Zeit erneut geprüft werden im Hinblick auf eine dann vielleicht geänderte Datenlage, ggf. im Vergleich mit anderen Methoden."

Auch bezüglich der Indikationen gem. b)+c) liegen positiv bewertete G1-Gutachten aus der MDK-Gemeinschaft vor.

Uns vorliegende Unterlagen fügen wir der Anlage bei.

Für Ihre Bemühungen vielen Dank im Voraus.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Johannes Bruns

Anlagen:

- Grundsatzstellungnahme des MDK Nordrhein zur photodynamischen Therapie bei altersbedingter Makuladegeneration mit okkulten chorioidalen Neovaskularisationen – Stand: 29. November 2002
- G1-Gutachten des MDK Hamburg (PDT bei sekundärer CNV bei Z.n. Chorioretinitis unklarer Genese) vom 15.09.2002
- Artikel aus der Ärztezeitung zu PDT

9.19 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der BUB-Richtlinie
in Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- oder
Behandlungsmethoden“:

Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei subfovealer CNV
infolge pathologischer Myopie und bei rein okkulten CNV bei AMD

vom 21. Februar 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2006 beschlossen, die Anlage A der Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie) in der Fassung vom 01.12.2003 (BAnz. S. 5678), zuletzt geändert am 18. Oktober 2005 (BAnz 2006 S. 107), wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt

„11. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei

1. subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund von pathologischer Myopie mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm.
2. subfovealer okkulten CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD) mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm sowie

- Verschlechterung mit Hämorrhagie bei CNV

oder

- Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate mit entweder

- a) visuell: Verlust von mindestens 5 Buchstaben bzw. einer Zeile auf der ETDRS-Tafel

oder

- b) anatomisch: Zunahme der Läsion um mindestens 10%.

Auszuschließen von der Therapie mit PDT sind Patienten mit einem Krankheitsbild gemäß Nr. 2, bei denen eine Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und ein Visus größer oder gleich 0,4 vorliegen.“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 21. Februar 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende



9.20 Tragende Gründe zum Beschluss

Tragende Gründe

**zum Beschluss über eine Änderung der BUB-Richtlinie:
Zuweisung der Photodynamischen Therapie (PDT) bei hoher Myopie und
weiteren Indikationen zur
Anlage A "Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden"**

vom 21. Februar 2006

Hintergrund:

Veränderungen am zentralen Augenhintergrund (Makula) im Bereich des schärfsten Sehens (Fovea) können durch eine Netzhautschädigung zum raschen Sehverlust führen. Im Jahr 2000 wurde die Photodynamische Therapie (PDT) mit dem Medikament Verteporfin zur Behandlung der subfovealen, überwiegend klassischen chorio-idealischen Neovaskularisation (CNV) aufgrund von altersbedingter Makuladegeneration (AMD) durch den Bundesausschuss zugelassen.

Zwischenzeitlich wurde die arzneimittelrechtliche Zulassung durch die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde (EMA) um die folgenden Indikationen erweitert:

- subfoveale CNV infolge pathologischer Myopie
- subfoveale okkulte CNV infolge AMD mit Beleg eines neu aufgetretenen oder fortschreitenden Krankheitsverlaufes

In der Folge wurden Beratungsanträge gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zu den folgenden Indikationen gestellt:

- subfoveale CNV infolge pathologischer Myopie
- rein okkulte subfoveale CNV infolge AMD
- juxtafoveoläre CNV
- sekundäre CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese

Hiervon wurden die zwei letztgenannten Indikationen aufgrund fehlender arzneimittelrechtlicher Zulassung nicht durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beraten.

Zur Behandlungsmethode:

Die PDT ist eine kombinierte Behandlungsmethode bestehend aus der intravenösen Gabe eines Photosensibilisators (in der Augenheilkunde derzeit nur Verteporfin) und dessen lokaler Aktivierung mit nicht-thermischem Laserlicht einer spezifischen Wellenlänge. Hierbei handelt es sich um eine symptomatische und nicht um eine ursächliche Behandlung der der CNV zugrunde liegenden Erkrankung. Mittels der PDT wird eine Thrombosierung der krankhaft neu gebildeten Gefäße (CNV) angestrebt, um eine weitere Verschlechterung der Sehschärfe zu verlangsamen. Bei entsprechender

Symptomatik ist eine Wiederholung dieser Therapie möglich. Die Therapieform wird allein oder in Kombination mit weiteren Verfahren bei verschiedenen neovaskulären Augenerkrankungen erprobt.

Ergebnis der Beratungen des Ausschusses:

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) betrifft etwa 30% der sechzigjährigen und etwa 50% der achtzigjährigen Menschen in den Ländern Westeuropas. Etwa 10-15% davon leiden an der feuchten Form der AMD – nur diese Form kann durch die PDT behandelt werden. Hiervon stellen die okkulten Läsionen unterschiedlicher Lokalisationen den Hauptanteil.

Es wird angenommen, dass etwa jeder siebte Mensch in Westeuropa unter einer Kurzsichtigkeit leidet, ein gewisser Anteil hiervon zeigt Anzeichen einer pathologischen Myopie (größer 6 Dioptrien und/oder Dehnungszeichen der Netzhaut oder mehr als 26,5mm Bulbuslänge). Im Rahmen dieser Grunderkrankung kann sich vorwiegend bereits im jüngeren Alter in bis zu 10% der Fälle eine CNV entwickeln.

Therapiealternativen zur PDT (chirurgische Maßnahmen, medikamentöse Therapien, etc.) sind für die oben genannten Indikationen bislang nicht durch ausreichend aussagekräftige Studien belegt.

Der Ausschuss konnte bei der Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der PDT neben Stellungnahmen nach einer umfangreichen Literaturrecherche auch auf HTA-Berichte, Reviews, Leitlinien, Therapiestudien und Studien zu Nebenwirkungen und Sicherheit zurückgreifen. Die so identifizierten Publikationen beziehen sich fast ausschließlich auf zwei große prospektive, randomisierte und doppelblinde Therapiestudien (TAP1 u. 2 bzw. VIP1 bis 3), die Grundlage für die genannten Arzneimittelzulassungen waren. Diese wurden detailliert ausgewertet.

1. PDT bei subfovealer CNV infolge pathologischer Myopie

Für die subfoveale CNV infolge pathologischer Myopie konnte in der ausgewerteten VIP1-Studie nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil für die PDT mit Verteporfin gegenüber der Kontrollgruppe (Placebo) nachgewiesen werden. Nach weiteren 12 Monaten (VIP3-Studie) konnte dagegen kein statistisch signifikanter Vorteil mehr gezeigt werden. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erfolgte seitens der EMEA in Kenntnis beider Studien ohne zeitliche Einschränkung der Behandlungsdauer. Bei dem beschriebenen Nutzen der Therapie innerhalb der ersten 12 Monate und dem weiterhin fehlenden Beleg für eine Langzeitwirkung, bei gleichzeitig fehlender Therapiealternative wird die PDT mit Verteporfin bei subfovealer CNV infolge pathologischer Myopie zugelassen und in spätestens drei Jahren erneut überprüft.

2. Subfoveale okkulte CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD)

Für die subfoveale okkulte CNV ohne klassischen Anteil infolge AMD konnte in der ausgewerteten VIP2-Studie nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Vorteil, nach 24 Monaten jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil für die PDT mit Verteporfin gegenüber der Kontrollgruppe (Placebo) nachgewiesen werden. Der in der Studie

geforderte klinische Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe konnte weder nach 12 noch nach 24 Monaten für das relevante Kollektiv (Patienten mit subfovealer okkulten CNV ohne klassischen Anteil) nachgewiesen werden. Die Patienten mit Läsionsgrößen kleiner oder gleich vier Papillenflächen oder Visus kleiner oder gleich 0,4 hatten den geforderten klinisch relevanten Vorteil nach 24 Monaten.

Bei Patienten des oben genannten Kollektivs mit Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und Visus größer oder gleich 0,4 zeigten sich für die PDT mit Verteporfin dagegen deutlich schlechtere Ergebnisse als mit Placebo nach 24 Monaten.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung erfolgte seitens der EMEA in Kenntnis dieser Studie ohne Einschränkung für das Kollektiv der Patienten mit okkulten CNV infolge AMD.

Im Ergebnis hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Beratungen die in den Studien erzielten Verbesserungen nachvollziehen können und empfiehlt grundsätzlich die Aufnahme dieser Indikationen in die Anlage A (Anerkannte Methoden für die vertragsärztliche Versorgung) der BUB-Richtlinie. In diesem Zusammenhang wurden auch noch einmal die Einschlusskriterien für die PDT-Behandlung überprüft. Dabei wurde festgestellt, dass beim Visus das Eingangskriterium $\geq 0,2$ zu Recht festzuhalten ist, da nur hierfür valide wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen.

Trotz der arzneimittelrechtlichen Zulassung hat der Ausschuss in einem umfassenden Abwägungsprozess entschieden, diejenigen Patienten von der Anwendung der PDT auszunehmen, für die in der Studie unter Anwendung der PDT mit Verteporfin eine zusätzliche Verschlechterung gegenüber dem Auslassen der PDT mit Verteporfin festgestellt wurde.

Aufgrund der bislang nur begrenzten Studienergebnisse und neuer Therapieformen und -kombinationen, die bereits jetzt erprobt werden, erscheint dem Ausschuss eine erneute Überprüfung der PDT in drei Jahren sinnvoll.

Fazit:

Der Gemeinsame Bundesausschuss nimmt die Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin auch bei folgenden zusätzlichen Indikationen in die vertragsärztliche Versorgung in die Anlage A (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der BUB-Richtlinien unter der Nr. 11 auf:

Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei

1. subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund von pathologischer Myopie mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 μm .
2. subfovealer okkulten CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD) mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 μm sowie
 - mit Verschlechterung durch Hämorrhagie bei CNV

oder

- Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate mit entweder
 - a) visuell: Verlust von mindestens 5 Buchstaben bzw. einer Zeile auf der ETDRS-Tafeloder
 - b) anatomisch: Zunahme der Läsion um mindestens 10%.

Auszuschließen von der Therapie mit PDT sind Patienten mit einem Krankheitsbild gemäß Nr. 2, bei denen eine Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und ein Visus größer oder gleich 0,4 vorliegen.

Die Anerkennung erfolgt auf Grundlage von Studienergebnissen der Evidenzklasse Ib gemäß BUB-Richtlinie.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hält es für erforderlich, die PDT bei diesen Indikationen in spätestens drei Jahren erneut gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zu überprüfen.

Berlin, den 21. Februar 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende



Dr. Hess

9.21 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

Bekanntmachungen

■ Bundesministerium für Gesundheit

[1332 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der BUB-Richtlinie in der Anlage A
„Anerkannte Untersuchungs-
oder Behandlungsmethoden“:
Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin
bei subfovealer CNV infolge pathologischer Myopie
und bei rein okkulten CNV bei AMD**

Vom 21. Februar 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2006 beschlossen, die Anlage A der Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie) in der Fassung vom 1. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 5678), zuletzt geändert am 18. Oktober 2005 (BAnz. 2006 S. 107), wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt

„11. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei

1. subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund von pathologischer Myopie mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm.

2. subfovealer okkulten CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD) mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm sowie

– Verschlechterung mit Hämorrhagie bei CNV

oder

– Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate mit entweder

a) visuell: Verlust von mindestens 5 Buchstaben bzw. einer Zeile auf der ETDRS-Tafel

oder

b) anatomisch: Zunahme der Läsion um mindestens 10 %.

Auszuschließen von der Therapie mit PDT sind Patienten mit einem Krankheitsbild gemäß Nummer 2, bei denen eine Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und ein Visus größer oder gleich 0,4 vorliegen.“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 21. Februar 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

H e s s

9.22 Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der BUB-Richtlinie in Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“:

Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei subfovealer CNV infolge pathologischer Myopie und bei rein okkulten CNV bei AMD

vom 21. Februar 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2006 beschlossen, die Anlage A der Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie) in der Fassung vom 1. 12. 2003 (BAnz. 2004 S. 5678), zuletzt geändert am 18. Oktober 2005 (BAnz 2006 S. 107), wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt
„11. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei

1. subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund von pathologischer Myopie mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von maximal 5 400 µm.

2. subfovealer okkulten CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD) mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von maximal 5 400 µm sowie

• Verschlechterung mit Hämorrhagie bei CNV
oder

• Verschlechterung innerhalb der letzten drei Monate mit entweder

a) visuell: Verlust von mindestens fünf Buchstaben bzw. einer Zeile auf der ETDRS-Tafel
oder

b) anatomisch: Zunahme der Läsion um mindestens zehn Prozent.

Auszuschließen von der Therapie mit PDT sind Patienten mit einem Krankheitsbild gemäß Nr. 2, bei denen eine Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und ein Visus größer oder gleich 0,4 vorliegen.“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 21. Februar 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess