

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 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.

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 okkul-

ter 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.

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
 - Verschlechterung mit Hämorrhagie bei CNVoder
 - 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.

Berlin, den 21. Februar 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Dr. Hess