

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2013-10-01-D-080 Aflibercept (neues AWG)**

Stand: 25.09.2013

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

### Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV)

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

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Abschnitt II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Laser-Photokoagulation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Aufzählung, wenn, Beschlüsse vorliegen, oder Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname                                 | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)   |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:   |  |
| Aflibercept<br>S01LA05<br>Eylea®                                     | Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).</li> </ul>   |
| Ranibizumab<br>S01LA04<br>Lucentis®                                  | Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur: <ul style="list-style-type: none"> <li>[...]</li> <li>• Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss)</li> </ul> (FI Lucentis®, Juli 2013; Zulassung seit 22.01.2007, im betrachteten Anwendungsgebiet seit 27.05.2011) |
| Dexamethason<br>(Intravitreales<br>Implantat)<br>S01BA01<br>Ozurdex® | OZURDEX® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV). <ul style="list-style-type: none"> <li>[...]</li> </ul> (FI Ozurdex®, März 2013; Zulassung seit 27.07.2010)   |

Quellen: AMIS Datenbank, Rote Liste, Lauer Taxe, Fachinformationen

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT

## Inhalt

|   |                    |
|---|--------------------|
| <a href="#">Indikation für die Recherche .....</a>  | <a href="#">4</a>  |
| <a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien .....</a>                                  | <a href="#">4</a>  |
| <a href="#">Systematische Recherche .....</a>   | <a href="#">4</a>  |
| <a href="#">Cochrane Reviews.....</a>   | <a href="#">6</a>  |
| <a href="#">Systematische Reviews .....</a>   | <a href="#">12</a> |
| <a href="#">Leitlinien .....</a>  | <a href="#">12</a> |
| <a href="#">Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren .....</a> | <a href="#">15</a> |
| <a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....</a>                        | <a href="#">19</a> |
| <a href="#">Literatur.....</a>  | <a href="#">21</a> |

### Indikation für die Recherche

Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, siehe Unterlage zur Beratung in AG

### Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.09.2013 abgeschlossen.

Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internet-suche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt für beide Indikationen 91 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 17 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 7 Referenzen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

#### Abkürzungen

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

## Cochrane Reviews

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Braithwaite T., 2010</b></p> <p>Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion.</p> | <p>1. Fragestellung<br/>Effectiveness and safety of intravitreal anti-VEGF agents in the treatment of CRVO-ME.</p>   |
|  | <p>2. Methodik<br/>Population: individuals of any age or gender with unilateral or bilateral Central retinal vein occlusion<br/>Intervention: intravitreal anti-VEGF agents (Ranibizumab and pegaptanib)<br/>Komparator: sham injection<br/>Endpunkte:<br/>(1) proportion of patients with an improvement from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) of greater than or equal to 15 letters (3 lines) on the Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Chart at four meters, after six months of follow up and any additional follow up times.<sup>1</sup><br/>(2) Mean visual acuity change at six months and any additional follow-up times reported.<br/>(3) The proportion of patients with a loss of 15 or more letters (ETDRS) compared to baseline, at six months and any additional follow-up times.<br/>(4) The number and type of complications.<br/>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) bis August 2010<br/>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): two RCTs [(CRUISE 2010 with ranibizumab; Wroblewski 2009 with pegaptanib)] / (n=392 bzw. N=98)</p>   |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung aufgrund 1 RCT (CRUISE) mit ranibizumab (n=392) up to six months</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>BCVA percentage</b> of patients gaining 15 letters or more: significantly higher in both treatment groups compared to sham from baseline (P &lt; 0.0001 for each pair-wise comparison to sham): 46.2% of 0.3 mg group, 47.7% of 0.5 mg group, versus 16.9% of sham group.<br/>The differences between the treatment groups and the sham group were significant at seven days and all monthly time points to six months (P &lt; 0.0001).</li> <li>- <b>BCVA mean</b> change: Significant difference in the from baseline BCVA at six months in both treatment groups (0.3 mg or 0.5 mg) compared to sham(P &lt; 0.0001).<br/>(the 0.3 mg group gained a mean 12.7 letters (95% CI 9.9 to 15.4) and the 0.5 mg group gained a mean 14.9 letters (95% CI 12.6 to 17.2), compared with 0.8 letters in the sham group (95% CI -2.0 to 3.6)).</li> <li>- <b>BCVA percentage</b> of patients <b>losing</b> 15 or more letters: significantly less in treatment groups at six months than in the</li> </ul> |

<sup>1</sup> A gain of 15 letters represents a doubling of the visual angle, and whilst this binary cut-off considerably exceeds the amount of change required to have a high degree of certainty that the observed change is real, even in the presence of poor vision, it has been the standard primary outcome measure for evaluating the efficacy of treatments for retinal diseases for more than a decade (Beck 2007)

|  |  |
|--|--|
|  | <p>sham group (<math>P &lt; 0.005</math> for each pairwise comparison to sham): 3.8% of 0.3 mg group, 1.5% of 0.5mg group, compared to 15.4% of sham group.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- few <b>serious adverse ocular events</b> at six months: one patient in the sham group developed a vitreous hemorrhage and one patient in the 0.5 mg group developed iris neovascularization. Two patients in each of the ranibizumab groups developed cataract.</li> <li>- Some <b>systemic serious adverse events</b> occurred in all groups by six months: one non-fatal myocardial infarct affected a patient in each group. In addition, one patient in the 0.5 mg group had a transient ischemic attack and angina pectoris; and one patient in the 0.3 mg group had a retinal artery occlusion.</li> </ul>  |
|  | <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br/>Ranibizumab and pegaptanib sodium have shown promise in the short-term treatment of non-ischemic CRVO-ME. However, effectiveness and safety data from larger RCTs with follow up beyond six months are not yet available. There are no RCT data on anti-VEGF agents in ischemic CRVO-ME. The use of anti-VEGF agents to treat this condition therefore remains experimental.</p>   |
| <p><b>Gewaily D., 2009</b><br/><br/>Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Reviews</p> | <p>1. Fragestellung<br/>To explore the effectiveness and safety of intravitreal steroids in the treatment of CRVO-ME.</p> <p>2. Methodik<br/>Population: any age or gender with unilateral or bilateral Central retinal vein occlusion<br/>Intervention: intravitreal steroids of any dosage/duration (with a minimum of six months follow up)<br/>Komparator: observation in the treatment of CRVO-ME for inclusion<br/>Endpunkte:<br/>(1) proportion of patients with an improvement from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) of greater than or equal to 15 letters (3 lines) on the Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Chart at four meters, after six months of follow up and any additional follow up times.<sup>2</sup><br/>(2) Mean visual acuity change at six months and any additional follow-up times reported.<br/>(3) The proportion of patients with a loss of 15 or more letters (ETDRS) compared to baseline, at six months and any additional follow-up times.<br/>(4) complications or adverse events<br/>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) bis 5 November 2008<br/>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):<br/>no relevant RCTs found.</p> |

<sup>2</sup> A gain of 15 letters represents a doubling of the visual angle, and whilst this binary cut-off considerably exceeds the amount of change required to have a high degree of certainty that the observed change is real, even in the presence of poor vision, it has been the standard primary outcome measure for evaluating the efficacy of treatments for retinal diseases for more than a decade (Beck 2007)

|  |   |
|--|---|
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung:<br/>no relevant RCTs found</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br/>There is inadequate evidence for the use of intravitreal steroids for CRVO-ME due to a paucity of RCTs and well-designed observational studies on the topic. More definitive answers may appear when the results of a new randomized controlled trial (the SCORE trial) are published.</p> <p><i>Hinweise durch FB Med:</i><br/>SCORE trial: ClinicalTrials.gov Identifier NCT00105027: The Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study: Two Randomized Trials to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal Injection(s) of Triamcinolone <u>(nicht zugelassen in Dtl.)</u> Acetonide With Standard Care to Treat Macular Edema</p> |
|--|---|



|  |   |
|--|---|
| <p><b>Mitry D, Bunce C, Charteris D., 2013</b></p> <p>Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion.</p> | <p>1. Fragestellung:<br/>efficacy and safety of intravitreal anti-VEGF agents for preserving or improving vision in the treatment of MO secondary to BRVO</p>   |
|  | <p>2. Methodik</p> <p>Population: individuals of any age or gender with unilateral or bilateral Branch retinal vein occlusion</p> <p>Intervention: intravitreal anti-VEGF agents (participants could receive rescue laser in all groups)</p> <p>Komparator: another treatment, no treatment, or placebo</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) proportion of patients with an improvement from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) of greater than or equal to 15 letters (3 lines) on the Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Chart at four meters, after six months of follow up and any additional follow up times.<sup>3</sup></li> <li>(2) Mean visual acuity change at six months and any additional follow-up times reported.</li> <li>(3) The proportion of patients with a loss of 15 or more letters (ETDRS) compared to baseline, at six months and any additional follow-up times.</li> <li>(4) complications or adverse events</li> <li>(5) Quality of life: NEIVFQ- 25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25)</li> </ul> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) bis August 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):<br/>one RCT [multi-centre RCT (BRAVO) conducted in the USA with N=397] and one quasi-RCT [small study (n = 30) from Italy with limitations in study design of intravitreal bevacizumab (1.25 mg) over laser photocoagulation]</p> |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung aufgrund 1 RCT (BRAVO) mit ranibizumab (n=397)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>BCVA percentage</b> of patients gaining 15 letters or more by month six: significantly higher in both treatment groups compared to sham [55.2% (RR of 1.92 (1.41 to 2.61)) in 0.3mg ranibizumab, and 61.1% (RR of 2.12 (1.57 to 2.87)) in 0.5mg vs. 28.8% in sham group]</li> <li>– <b>BCVA percentage</b> of patients gaining 15 letters or more by month 12: significantly higher percentage compared to sham maintained during the observation period when ranibizumab was given as needed [56.0% (RR of 1.27 (1.00 to 1.63)) in 0.3mg ranibizumab, and 60.3% (RR of 1.37 (1.08 to 1.74)) in 0.5mg vs. 43.9% in sham group].</li> </ul> <p>After six months, the sham group could receive as required 0.5mg ranibizumab, and 93.5% of this group received a mean of 3.8 injections between month six to twelve which would serve to reduce the apparent differences between the groups at month 12. This cross-over design limits the ability to compare</p>  |

<sup>3</sup> A gain of 15 letters represents a doubling of the visual angle, and whilst this binary cut-off considerably exceeds the amount of change required to have a high degree of certainty that the observed change is real, even in the presence of poor vision, it has been the standard primary outcome measure for evaluating the efficacy of treatments for retinal diseases for more than a decade (Beck 2007)

|  |  |
|--|--|
|  | <p>the long-term impact of ranibizumab versus a pure control group.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>BCVA mean</b> change: Significant difference from baseline BCVA at six months in both treatment groups (0.3 mg or 0.5 mg) compared to sham(P &lt; 0.0001). (the 0.3 mg group gained a mean 16.6 letters (95% CI 14.7 to 18.5) and the 0.5 mg group gained a mean 18.3 letters (95% CI 16.0 to 20.6), compared with 7.3 letters in the sham group (95% CI 5.1 to 9.5)).</li> <li>- <b>BCVA mean</b> change: Significant difference from baseline BCVA at 12 months in both treatment groups (0.3 mg or 0.5 mg) compared to sham(P &lt; 0.0001). (mean gain of 16.4 (14.5 to 18.4) letters, 18.3 (15.8 to 20.9) letters and 12.1 (9.6 to 14.6) letters for the 0.3 mg, 0.5 mg and sham groups respectively).</li> <li>- <b>BCVA</b> percentage of patients <b>losing</b> 15 or more letters: significantly less in treatment groups at six months than in the sham group (P &lt; 0.005 for each pairwise comparison to sham): 3.8% of 0.3 mg group, 1.5% of 0.5mg group, compared to 15.4% of sham group.</li> <li>- few <b>serious adverse ocular events</b> at six months: one patient in the sham group developed a vitreous hemorrhage and one patient in the 0.5 mg group developed iris neovascularization. Two patients in each of the ranibizumab groups developed cataract.</li> <li>- <b>Quality of life:</b> significant increase at month six the mean (95%CI) change from baseline NEIVFQ- 25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25) COMPOSITE SCORE WAS 9.3 (7.2 TO 11.4), 10.4 (8.3 TO 12.4), AND 5.4 (3.6 TO 7.3) POINTS IN THE 0.3MG, 0.5MG, AND SHAMGROUPS, RESPECTIVELY (P &lt; 0.005 FOR EACH RANIBIZUMAB GROUP VERSUS SHAM). TREATMENT WITH RANIBIZUMAB AS NEEDED FROM MONTHS SIX TO 11 MAINTAINED THE INCREASES IN THE TWO RANIBIZUMAB GROUPS (9.0 POINTS IN THE 0.3 MG GROUP, 10.2 POINTS IN THE 0.5 MG GROUP) AND RESULTED IN A MEAN INCREASE (FROM BASELINE) OF 7.4 POINTS IN THE SHAM/0.5 MG GROUP. PARTICIPANTS COULD RECEIVE RESCUE LASER: IN TOTAL AT 12 MONTHS, 81% (107/132) OF THE SHAM GROUP, 50.7% (68/134) OF THE RANIBIZUMAB 0.3 MG GROUP AND 45% (59/131) OF THE RANIBIZUMAB 0.5 MG GROUP HAD RECEIVED LASER TREATMENT, WHICH MAY HAVE AN IMPORTANT EFFECT ON THE PRIMARY OUTCOME AND MAY HAVE CONTRIBUTED TO THE DIFFERENCES.</li> </ul> |
|  | <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br/> The available RCT evidence suggests that repeated treatment of non-ischaemic MO secondary to BRVO with the anti-VEGF agent ranibizumab may improve clinical and visual outcomes at six and 12 months. However, the frequency of re-treatment has not yet been determined and the impact of prior or combined treatment with laser photocoagulation on the primary outcome is unclear.</p>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>Results from ongoing studies should assess not only treatment efficacy but also, the number of injections needed for maintenance and longterm safety and the effect of any prior treatment.</p> |
|--|--|

## Systematische Reviews

Keine geeigneten identifiziert.

### Leitlinien

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

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- treatment with laser photocoagulation is not considered suitable because of the extent of macular haemorrhage.</li> </ul>  |
| <p><b>NICE, 2013</b></p> <p>Ranibizumab for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to retinal vein occlusion</p> | <p>Fragestellung: Ranibizumab by macular oedema secondary to retinal vein occlusion</p>   |
|   | <p>Methodik: s. unter <a href="http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/how_we_work.jsp">http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/how_we_work.jsp</a></p>   |
|   | <p>Evidenz-Basis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The main sources of evidence presented in the manufacturer's submission came from the BRAVO and CRUISE randomised controlled trials (RCTs).randomised, sham-controlled, three-arm parallel-group [700-microgram dexamethasone intravitreal implant.</li> </ul> <p><i>Anm. FBMed: s. Cochrane Reviews von Braithwaite et al und Mitry et al., in denen die beiden Studien bewertet wurden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The ERG considered that the concomitant use of grid laser photocoagulation from month 3 confounded the results of the BRAVO study and that definite conclusions could not be drawn about the effects of ranibizumab compared with sham injection or grid laser photocoagulation alone. The ERG noted that there was not enough evidence to conclude that grid laser photocoagulation had no effect in the ranibizumab group. It also noted that the treatment period of the BRAVO trial was not long enough to capture any benefits of grid laser photocoagulation on patient outcomes, which may last longer than 3 years.</li> <li>- The ERG noted that from month 6 onwards people were allowed to have ranibizumab as needed and therefore considered the data up to month 6 to be the most relevant data for determining the comparative effectiveness of ranibizumab in treating visual impairment caused by macular oedema secondary to RVO. However, the ERG noted that this period may not be long enough to determine the long-term effects of ranibizumab.</li> </ul> <p>Empfehlungen:</p> <p>Ranibizumab is recommended as an option for treating visual impairment caused by macular oedema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- following <b>central retinal vein</b> occlusion</li> </ul> <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- following <b>branch retinal vein</b> occlusion only if treatment with laser photocoagulation has not been beneficial, or when laser photocoagulation is not suitable because of the extent of</li> </ul> |

|  |                      |
|--|----------------------|
|  | macular haemorrhage. |
|--|----------------------|

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

|   |  |
|---|--|
| <p>Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur:</p> <p><b>Therapie des Makulaödems beim retinalen Venen-verschluss. 2010</b></p> | <p>keine systematisch Evidenz-basierte Leitlinie, aufgrund des deutschen Versorgungskontextes als ergänzendes Dokument mit aufgenommen</p> <p><b>Therapie: Zusammenfassung</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Die Therapie des frischen RVV (ZVV, Hemi-ZVV und VAV) ist multi-modal. Zu den Werkzeugen gehören vor allem die intravitrealen Injektionen, aber in ausgewählten Fällen auch die Lasertherapie und die Hämodilution. Mit Hilfe intravitrealer Injektionen von Bevacizumab, Ranibizumab, Dexamethason oder Triamcinolon kann die Visusprognose in relevantem Ausmaß verbessert werden. Für Bevacizumab existieren die meisten Daten aus Fallserien, ebenso zum Langzeitverlauf. Bezüglich der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen sind die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab den Kortisonpräparaten überlegen. Nach der derzeitigen Studienlage stellt die intravitreale Medikamenteneingabe der VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab zurzeit die Therapie der ersten Wahl zur Behandlung des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss dar. Bei noch fehlender Zulassung ist daher derzeit sowohl die Behandlung nur als off-label-Therapie und Klärung der Kostenübernahme mit Patient und Krankenkasse möglich.</li><li>– Der Einsatz des Dexamethason-Implantats ist besonders bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren oder bei chronisch-rezidivierendem Verlauf zu erwägen, da weniger Injektionen erforderlich sind. Wie häufig eine 22g-Injektion über die Pars plana ohne Probleme möglich ist, bleibt noch zu klären. Wegen der demnächst bestehenden Zulassung, ist es dann dem Triamcinolon vorzuziehen.</li></ul> |
|---|--|

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



- Die GRID-Laserkoagulation beim Makulaödem nach Venenastverschluss hat innerhalb der ersten 12 Monate einen deutlich geringeren Effekt als die Therapie mit VEGF-Inhibitoren und führt auch als zusätzliche Therapie in diesem Zeitraum weder zu besseren Visusergebnissen, noch kann die Anzahl notwendiger Injektionen im Vergleich zu einer alleinigen Anti-VEGF-Therapie reduziert werden. Sie ist wegen eines Makulaödems zwar weiterhin möglich, allerdings nicht mehr zwingend anzuwenden.

#### **Intravitrealen Steroid Therapie (Dexamethason Implantat oder Triamcinolon)**

- *Nachteile der intravitrealen Steroidtherapie* sind vor allem die Kataraktentwicklung und Augeninnendrucksteigerung. Der Einsatz von intravitrealen Steroiden sollte in folgenden Situationen zurückhaltend gestellt werden: junge Patienten, Aphakie, Pseudophakie mit Vorderkammerlinse, bekannte Steroidresponse, fortgeschrittenes Glaukom, klare Linse. Es gibt keine belastbaren Daten zum Mindestabstand zweier Implantationen/ Injektionen, die Indikation für eine erneute intravitreale Steroidtherapie innerhalb von 4 Monaten sollte aufgrund der möglichen Nebenwirkungen zurückhaltend gestellt werden.

Zusätzlich zur Nachkontrolle ca. 2-5 Tage nach jeder Injektion (u.a. zum Endophthalmitisausschluss) sollte bei beiden Substanzen wegen des möglichen Steroidglaukoms eine weitere Kontrolle ca. 2 und ca. 6 Wochen später erfolgen.

#### **Behandlungsstrategie**

Weiterhin gilt die Therapie mit VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab als eine erfolgreiche Therapie mit guten Ergebnissen und relativ wenigen Nebenwirkungen. Im Gegensatz zur letzten Stellungnahme wird mittlerweile die initiale Behandlung mit einer Serie von drei Injektionen in jeweils monatlichen Abständen empfohlen. Ranibizumab ist für diese Therapie zugelassen. Danach ist für die Entscheidung zu einer erneuten Injektion die Sehschärfe alleine nicht ausreichend. Es muss zusätzlich sowohl eine Funduskopie in Mydriasis, als auch eine SD-OCT Untersuchung erfolgen. Der Behandlungserfolg wird bei der Kontrolle 4 Wochen nach Abschluss der initialen Injektionsserie beurteilt. Bei der Mehrzahl der Patienten muss die Therapie mit VEGF-Inhibitoren nach der initialen Dreierserie fortgesetzt oder nach einem inaktiven Intervall aufgrund eines Rezidivs des Makulaödems wieder aufgenommen werden. Beim Einsatz von VEGF-Inhibitoren waren in den Zulassungsstudien im ersten Jahr der Behandlung im Mittel zwischen 8-10 Injektionen erforderlich. Ein vergleichbarer Anteil der Patienten muss auch nach einer Implantation/ Injektion von Dexamethason/ Triamcinolon wiederbehandelt werden.

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

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

### Vergleichsstudien

- Bevacizumab versus GRID  
In kleineren retrospektiven Analysen mit bis zu 44 Patienten wurde sowohl der Effekt einer kombinierten Therapie des klassischen GRID Lasers und Bevacizumab beim VAV getestet. Auch nach einem Jahr war der Effekt des GRID Lasers der Wirkung des Bevacizumab deutlich unterlegen.
- Bevacizumab versus Triamcinolon  
Bei den bisher publizierten Vergleichsstudien zum therapeutischen Effekt von Bevacizumab oder Triamcinolon, wurden 366 VAV Patienten und 150 ZVV Patienten in retrospektiven als auch prospektiven Analysen verglichen. Obwohl Vergleichsstudien mit großen Fallzahlen zwischen Bevacizumab und Triamcinolon nicht verfügbar sind, kann alleine anhand des Nebenwirkungsspektrums der vorhandenen Literatur bei ähnlicher Wirkung eine klare First-line-Empfehlung von Bevacizumab gegenüber Triamcinolon ausgesprochen werden.
- Ergebnisse von Vergleichsstudien zwischen Bevacizumab und Dexamethason existieren bisher nicht.
- 2011 wurden head-to-head-Studien initiiert, in denen die Effektivität und die Nebenwirkungen von Ranibizumab und Dexamethason direkt verglichen werden.
- Im September 2011 wurde eine Studie begonnen, die den Effekt von Bevacizumab und Ranibizumab vergleicht (<http://clinicaltrials.gov>; NCT01428388), Ergebnisse werden 2014 erwartet.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library am 25.09.2013

| Suchschritt | Suchfrage  | Treffer |
|-------------|--|---------|
| #1          | MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees   | 400     |
| #2          | MeSH descriptor: [Retinal Vein Occlusion] explode all trees  | 135     |
| #3          | (macular or retinal) and (edema or oedema):ti,ab,kw (Word variations have been searched)                 | 923     |
| #4          | macular dystroph*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  | 13      |
| #5          | irvine gass syndrome*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                      | 6       |
| #6          | retinal and (vein or venous) and (occlusion* or thrombos*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 249     |
| #7          | #1 or #3 or #4 or #5   | 935     |
| #8          | #2 or #6   | 249     |
| #9          | #7 and #8 from 2008 to 2013  | 59      |

Cochrane Reviews [3] | [Other Reviews \[1\]](#) | [Clinical Trials \[49\]](#) | [Technology Assessments \[5\]](#)

3 Cochrane Reviews, 1 Other Reviews, 5 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen.

MEDLINE (PubMed) am 25.09.2013

| Suchschritt | Suchfrage  | Treffer |
|-------------|--|---------|
| #1          | macular edema[MeSH Terms]  | 3871    |
| #2          | retinal vein occlusion[MeSH Terms]   | 2718    |
| #3          | ((macular[Title/Abstract] OR retinal[Title/Abstract])) AND ((edema[Title/Abstract] OR oedema[Title/Abstract])  | 7887    |
| #4          | (macular[Title/Abstract] AND dystroph*[Title/Abstract]   | 1607    |
| #5          | ((irvine[Title/Abstract] AND gass[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract]  | 70      |
| #6          | ((retinal[Title/Abstract] AND ((vein[Title/Abstract] OR venous[Title/Abstract])) AND ((occlusion*[Title/Abstract] OR thrombos*[Title/Abstract])  | 3831    |
| #7          | ((#1) OR #3) OR #4) OR #5  | 10160   |
| #8          | (#2) OR #6   | 4342    |
| #9          | (#7) AND #8  | 1180    |
| #10         | (#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])   | 41      |
| #11         | (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR | 156315  |

| Suchschritt | Suchfrage  | Treffer |
|-------------|--|---------|
|             | (((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND (evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))) |         |
| #12         | (#9) AND #11   | 18      |
| #13         | (#10) OR #12   | 43      |
| #14         | (#13) AND ("2008/09/01"[PDAT] : "2013/09/25"[PDAT])  | 36      |

#### MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 25.09.2013

| Suchschritt | Suchfrage   | Treffer |
|-------------|---|---------|
| #1          | macular edema[MeSH Terms]   | 3871    |
| #2          | (macular[Title/Abstract] AND ((edema[Title/Abstract] OR oedema[Title/Abstract]))                              | 6643    |
| #3          | ((Irvine[Title/Abstract] AND Gass[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract]))                             | 70      |
| #4          | ((cystoid[Title/Abstract] AND macular[Title/Abstract] AND dystroph*[Title/Abstract]))                         | 51      |
| #5          | ((central[Title/Abstract] AND retinal[Title/Abstract] AND ((edema[Title/Abstract] OR oedema[Title/Abstract])) | 1275    |
| #6          | macular degeneration[MeSH Terms]  | 14660   |
| #7          | (macular[Title/Abstract] AND degeneration*[Title/Abstract])   | 11826   |
| #8          | maculopath*[Title/Abstract]   | 2800    |
| #9          | diabetic retinopathy[MeSH Terms]  | 17755   |
| #10         | (diabetic[Title/Abstract] AND retinopath*[Title/Abstract])  | 17046   |
| #11         | ((((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10                                    | 43614   |
| #12         | (#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])   | 51      |
| #13         | (#11) AND guideline*[Title]   | 80      |
| #14         | (#12) OR #13  | 110     |
| #15         | (#14) AND ("2008/09/01"[PDAT] : "2013/09/25"[PDAT])   | 33      |

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, DAHTA, GIN, leitlinien.de (ÄZQ), NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NIHR-HSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Makularödem, macular oedema in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **91** Quellen.

## Literatur

**Braithwaite T, Nanji AA, Greenberg PB.** Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (10): CD007325.

**Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft.** Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. Ophthalmologe 2010; 107 (6): 583-95.

**Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft.** Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien. Ophthalmologe 2012; 109 (8): 818-31.

**Gewaily D, Greenberg PB.** Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (1): CD007324.

**Mitry D, Bunce C, Charteris D.** Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (1): CD009510.

**National Institute for Health and Care Excellence.** Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion, TA229. London: NICE, 2011 .

**National Institute for Health and Care Excellence.** Ranibizumab for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to retinal vein occlusion, TA283. London: NICE, 2013 .