

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Aflibercept

Stand: April 2015

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

Aflibercept [myope CNV]

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 Tabelle II. „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss vom 7. November 2007 über eine Änderung in Anlage 1 der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“: <i>„11. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei 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.“</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aflibercept S01LA05 Eylea®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) bei Erwachsenen
Ranibizumab S01LA04 Lucentis®	Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur: <ul style="list-style-type: none"> - [...] - Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)
Verteporfin S01LA01 Visudyne®	Visudyne ist anzuwenden für die Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration (AMD) mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen (CNV) sowie für <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsenen mit subfovealen CNV infolge pathologischer Myopie.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

<u>Indikation für die Recherche bei Aflibercept (Eylea®):</u>	4
<u>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</u>	4
<u>Systematische Recherche:</u>	4
<u>IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</u>	6
<u>Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses</u>	6
<u>Leitlinien</u>	14
<u>Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</u>	15
<u>Primärstudien</u>	19
<u>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</u>	22
<u>Literatur:</u>	24

Indikation für die Recherche bei Aflibercept (Eylea®):

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) bei Erwachsenen.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG:
„Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**myope choroidale Neovaskularisation**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.04.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-

BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Zudem wurde die Studie RADIANCE in der Evidenzsynopse ergänzend dargestellt, da diese Studie u.a. die Evidenzgrundlage von NICE 2013 darstellt sowie in der Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie adressiert wird.

Die Recherche ergab **47** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **25** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **11** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Ergänzend wurden zwei Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren identifiziert und eingeschlossen (CADTH, 2015; Pauleikhoff, 2014).

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
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
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2007: [2] Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund hoher Myopie • rein okkulten subfoveolärer CNV bei altersabhängiger Makulopathie • juxtafoveolärer CNV • sekundärer CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese <p>Zusammenfassender Bericht des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V</p>	<p>Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses</p> <p>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:</p> <p>Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund von patho-logischer 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 altersab-hängiger feuchter Makuladegeneration (AMD) mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm sowie <ul style="list-style-type: none"> - mit Verschlechterung durch Hämorrhagie bei CNV oder - Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate mit entweder <ol style="list-style-type: none"> a) visuell: Verlust von mindestens 5 Buchstaben bzw. einer Zeile auf der ETDRS-Tafel oder b) anatomisch: Zunahme der Läsion um mindestens 10%. <p>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.</p> <p>Die Anerkennung erfolgt auf Grundlage von Studienergebnissen der Evidenzklasse Ib gemäß BUB-Richtlinie.</p> <p>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.</p>
<p>G-BA, 2007: [3] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ zur Photodynamischen Therapie</p>	<p>Fazit:</p> <p>Durch eine am 05.06.2007 erfolgte Rücknahme der europaweiten arzneimittelrechtlichen Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) für die Indikation der rein okkulten CNV ohne klassischen Anteil bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) aufgrund von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen (VIO-Studie), nach denen der zuvor gesehene Wirksamkeitsbeleg nicht mehr als sicher gegeben angesehen werden kann, ist zwingend eine Anpassung der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses notwendig geworden.</p> <p>Die Nummer 11 der Anlage I der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ wird daher entsprechend des Beschlusses unter Streichung der darin enthaltenen Ziffer 2 neu gefasst und enthält fortan nur noch die Vorgaben für die Indikation der CNV infolge hoher Myopie.</p>

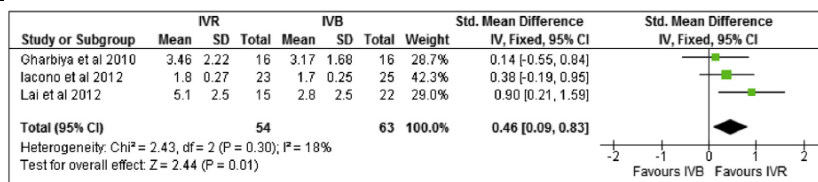
Cochrane Reviews

Der Suchzeitraum der CR wurde nicht auf die letzten 5 Jahre beschränkt.

<p>Virgili, 2005: [7] Laser photocoagulation for choroidal neovascularisation in pathologic myopia (Review)</p>	<p>1. Fragestellung The primary objective of this review was to examine the effects of laser photocoagulation for CNV associated with pathologic myopia. A secondary objective was to compare the effects of different photocoagulation techniques.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Participants in the trials were people affected by choroidal neovascularisation (CNV) due to pathologic myopia. Vergleich: photocoagulation with observation or comparing different photocoagulation techniques Endpunkte: primary outcomes: (1) Visual acuity. This is usually measured with a standard chart, the ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) chart, and scored in letters. (2) Contrast sensitivity. This is usually measured with the Pelli-Robson chart. Secondary outcomes: <i>Functional outcomes</i> ((1) Reading ability measured with any reading chart. To pool data, measures were converted in logMAR for reading acuity. Reading speed was considered as the logarithm of the number of words read in a minute. (2) Performance in real-world or laboratory vision-related tasks other than reading. (3) Score obtained with QOL vision-specific questionnaires) <i>Anatomic outcomes, Adverse events</i> Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 03/2007 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=ddd)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> and the Cochrane Eyes and Vision Group Review Development Guidelines.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>photocoagulation vs. observation (1 study):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - At the final examination, 16/35 participants randomised to photocoagulation versus 31/35 randomised to observation had visual acuity of 20/100 or worse after six to 48 months <p><i>photocoagulation vs. three laser wavelengths (one study):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - The second study randomised 27 eyes (26 participants) to photocoagulation with three laser wavelengths (nine eyes per group). The number of eyes losing two or more lines was two (577 nm), three (590 nm) and three (620 nm) after three to 17 months.
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Despite its use over several years the effectiveness of laser photocoagulation for myopic CNV has not been established. Although there was a suggestion of short-term effectiveness in one small study on non-subfoveal CNV the results were potentially biased. Observational studies suggest that the enlargement of the atrophic laser scar after laser treatment of non-subfoveal CNV could be a potentially vision-threatening long-term complication, even in eyes free of CNV recurrence.</p>

Systematische Reviews

<p>Loutfi, 2014: [4] A systematic review and meta-analysis comparing intravitreal ranibizumab with bevacizumab for the treatment of myopic choroidal neovascularisation</p>	<p>1. Fragestellung The purpose of this meta-analysis and systematic literature review is to compare the efficacy and safety of ranibizumab and bevacizumab for the treatment myopic CNV.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with myopic choroidal neovascularization of any age or sex Intervention: Ranbizumab Komparator: Bevacizumab Endpunkte: main outcome measures were mean number of lines improvement (assessed using an Early Treatment Retinopathy study chart test (EDTRS), the number of patients who had a greater than 3 lines improvement on ETDRS and the number of patients who had an absence of leakage at follow up. Other outcomes included number of injections, recurrence of sub/intraretinal fluid, systemic adverse events and ocular adverse events.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 03/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=117)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modified quality score for randomised controlled trials (Jaddad et al. and Chalmers et al.): <ul style="list-style-type: none"> o Gharbiya 2010: Score 10 o Lacono 2012: Score 14 (Score max 15. Poor = -1–5 Fair = 6–10 Good = 11–15) - Methodological qualities of retrospective studies included in the trial. Adapted from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <ul style="list-style-type: none"> o <i>Lai 2012: Score 11</i> (Total 15 Less than 6 – Poor quality. 6–10 – Fair quality. 11 or more – Good quality)
	<p>3. Ergebnisdarstellung <i>Overall improvement in the mean best corrected visual acuity (3 studies):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – The mean number of lines improvement after IVR appeared better compared with IVB [fixed effects model: RR = 0.46, 95% CI (0.09, 0.83), z = 2.44, p = 0.001 – no significant heterogeneity amongst trials (Q = 2.43, df = 2, p = 0.30, I² = 18)



No. of patients with a best corrected visual acuity improvement of 3 lines or more (3 studies):

- number of patients who had a greater than 3 line improvement was similar between groups [fixed effects model: RR = 0.95, 95% CI (0.67, 1.32), z = 0.33, p = 0.74
- no significant heterogeneity amongst trials (Q = 2.01, df = 2, p = 0.37, I² = 0)

No. of patients with an absence of leakage at follow up (3 studies):

- no difference in number of those who had an absence of leakage [fixed effects model: RR = 1.04, 95% CI (0.93, 1.16), z = 0.64, p = 0.52
- no significant heterogeneity amongst trials (Q = 3.77, df = 2, p = 0.15, I² = 47)

Overall number of injections required (3 studies):

- no statistical significance between the two groups in relation to the number of injections [random effects model: SMD = -0.25, 95% CI (-1.12, 0.61), z = 0.57, p = 0.57
- significant heterogeneity amongst trials (Q = 10.55, df = 2, p = 0.005, I² = 81)

Recurrence of leakage:

- There was not enough data to produce a meaningful summative outcome.
- Individual studies showed no recurrence of CNV during the follow-up periods.

Complications:

- There was not enough data to produce a meaningful summative outcome

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Evidence suggests that intravitreal Anti-VEGF injections should be first line therapy for myopic CNV.

5. Hinweise durch FB Med:

- Bevacizumab ist in Deutschland arzneimittelrechtlich nicht für die intravitreale Anwendung und für keine Augenkrankheit zugelassen

Zhou, 2014: [11]
 Meta-analysis of best corrected visual acuity after treatment for myopic choroidal

1. Fragestellung

To compare the best corrected visual acuity (BCVA) between Verteporfin with photodynamic therapy (PDT) and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in patients with myopic choroidal neovascularization (CNV).

2. Methodik

<p>neovascularization</p>	<p>Population: patients with myopic choroidal neovascularization (CNV) Vergleich: Verteporfin with PDT and intravitreal anti-VEGF Endpunkte: Best corrected visual acuity (BCVA) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 11/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=349) Qualitätsbewertung der Studien: According to Cochrane Handbook for systematic reviews of intervention, we make a quality assessment of five studies. All of the articles involved in this meta-analysis could be ranked as grade B (grade B: part of standards are matched)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <i>Comparison of Verteporfin with photodynamic therapy and intravitreal anti -vascular endothelial growth factor:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – BCVA of patients with CNV after the treatment of anti-VEGF was significantly better compared with PDT (MD=0.25, 95% CI:0.17-0.33, =5.97, <0.00001) – Heterogeneity between the results of different studies was conducted (p =0.37, I²=7%) <p><i>Results of meta-analysis of PDT and anti-VEGF:</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Experimental</th> <th colspan="3">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JONG UK YOON,2010</td> <td>0.6</td> <td>0.48</td> <td>51</td> <td>0.33</td> <td>0.34</td> <td>63</td> <td>27.7%</td> <td>0.27 [0.11, 0.43]</td> </tr> <tr> <td>KENGO HAYASHI,2009</td> <td>0.52</td> <td>0.38</td> <td>43</td> <td>0.39</td> <td>0.36</td> <td>44</td> <td>28.0%</td> <td>0.13 [-0.03, 0.29]</td> </tr> <tr> <td>Laila B Metri,2011</td> <td>0.9</td> <td>0.54</td> <td>40</td> <td>0.6</td> <td>0.85</td> <td>40</td> <td>7.0%</td> <td>0.30 [-0.01, 0.61]</td> </tr> <tr> <td>Maurizio,2010</td> <td>0.67</td> <td>0.27</td> <td>18</td> <td>0.4</td> <td>0.24</td> <td>19</td> <td>24.9%</td> <td>0.27 [0.11, 0.43]</td> </tr> <tr> <td>YASUSHI IKUNO,2009</td> <td>0.9</td> <td>0.36</td> <td>20</td> <td>0.49</td> <td>0.29</td> <td>11</td> <td>12.5%</td> <td>0.41 [0.18, 0.64]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>172</td> <td></td> <td></td> <td>177</td> <td>100.0%</td> <td>0.25 [0.17, 0.33]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 4.31, df = 4 (P = 0.37); I² = 7% Test for overall effect: Z = 5.97 (P < 0.00001)</p>	Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	JONG UK YOON,2010	0.6	0.48	51	0.33	0.34	63	27.7%	0.27 [0.11, 0.43]	KENGO HAYASHI,2009	0.52	0.38	43	0.39	0.36	44	28.0%	0.13 [-0.03, 0.29]	Laila B Metri,2011	0.9	0.54	40	0.6	0.85	40	7.0%	0.30 [-0.01, 0.61]	Maurizio,2010	0.67	0.27	18	0.4	0.24	19	24.9%	0.27 [0.11, 0.43]	YASUSHI IKUNO,2009	0.9	0.36	20	0.49	0.29	11	12.5%	0.41 [0.18, 0.64]	Total (95% CI)			172			177	100.0%	0.25 [0.17, 0.33]
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																																														
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																																
JONG UK YOON,2010	0.6	0.48	51	0.33	0.34	63	27.7%	0.27 [0.11, 0.43]																																																														
KENGO HAYASHI,2009	0.52	0.38	43	0.39	0.36	44	28.0%	0.13 [-0.03, 0.29]																																																														
Laila B Metri,2011	0.9	0.54	40	0.6	0.85	40	7.0%	0.30 [-0.01, 0.61]																																																														
Maurizio,2010	0.67	0.27	18	0.4	0.24	19	24.9%	0.27 [0.11, 0.43]																																																														
YASUSHI IKUNO,2009	0.9	0.36	20	0.49	0.29	11	12.5%	0.41 [0.18, 0.64]																																																														
Total (95% CI)			172			177	100.0%	0.25 [0.17, 0.33]																																																														
<p>Wu, 2014: [10] Ranibizumab versus Bevacizumab for Ophthalmic Diseases Related to Neovascularisation: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This meta -analysis suggests that intravitreal anti -VEGF could have a better BCVA after treatment than Verteporfin with PDT for myopic CNV.</p> <p>1. Fragestellung The clinical effectiveness and safety between ranibizumab and bevacizumab by performing a systematic review of head-to-head RCTs.</p> <p>2. Methodik Population: patients with ophthalmic diseases Vergleich: ranibizumab vs. bevacizumab Endpunkte: The primary outcome chosen was change from baseline in the best corrected visual acuity (BCVA) (Snellen equivalent) measured on Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) charts after at least six months of follow-up, including the proportions of patients whose acuity</p>																																																																					

	<p>increased by ≥ 15, increased by 5–14, decreased by 5–14, or decreased by ≤ 15 letters, as well as the mean number of letters. Secondary measures evaluated included any ocular/systemic adverse events (death from any cause, arteriothrombotic event, or serious ocular event) and assessment of CNV by fluorescein angiography or OCT.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 08/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=2289) (1,162 patients assigned to the ranibizumab arm and 1,127 patients assigned to the bevacizumab arm)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The included studies were critically evaluated using the Jadad composite scale. The methodological quality of the included studies was generally good.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung Effects of interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> – The WMD in the change in the visual acuity score from baseline for ranibizumab versus bevacizumab was 0.52 letters (95% CI 20.11–1.14, p= 0.1046) – Overall, ranibizumab, compared with bevacizumab, did not result in a statistically significant improvement in the visual acuity to the degree of <15 (OR: 1.10 [95% CI 0.90–1.33, p =0.3549]) or 5–14 letters (OR: 0.93 [95% CI 0.77–1.11, p= 0.4206]) <p>Adverse Events</p> <ul style="list-style-type: none"> – The risk of serious systemic events increased by 17% (95% CI 6%–27%, p = 0.0042) for bevacizumab treatment in comparison with ranibizumab. – No statistically significant differences between the two treatments were found for the nonfatal arterial thrombotic events, ocular serious adverse, death from vascular and all causes events. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Bevacizumab is not inferior to ranibizumab as a treatment for achieving visual acuity. The use of bevacizumab was associated with an increased risk of developing serious systemic events. Weighing the costs and health outcomes is necessary when selecting between bevacizumab and ranibizumab for ophthalmic diseases. Due to the limitations of the available data, further research is needed.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med: – Bevacizumab ist in Deutschland arzneimittelrechtlich nicht für die intravitreale Anwendung und für keine Augenkrankheit zugelassen</p>
<p>Wang, 2013: [8] Intravitreal anti-vascular endothelial</p>	<p>1. Fragestellung The aim of this study was to systematically review the published evidences about anti-VEGF injections for mCNV and to answer some important questions concerning this treatment.</p>

growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis.

2. Methodik

Population: patients with ophthalmic diseases
 Intervention: Anti-Vascular Endothelial Growth Factor
 Komparator: Photodynamic Therapy
 Endpunkte: best-corrected visual acuity (BCVA), proportion of eyes with ≥ 3 -line BCVA gain, central retinal thickness (CRT), number of treatments, proportion of chorioretinal atrophy (CRA) development, and ocular or systemic adverse events, though visual acuity was regarded as primary outcome in the subsequent data analysis.

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 09/2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 comparative studies RCTs and non-RCT) and 83 noncomparative studies (prospective case series, retrospective case series, and case reports) (n=)

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scoring system

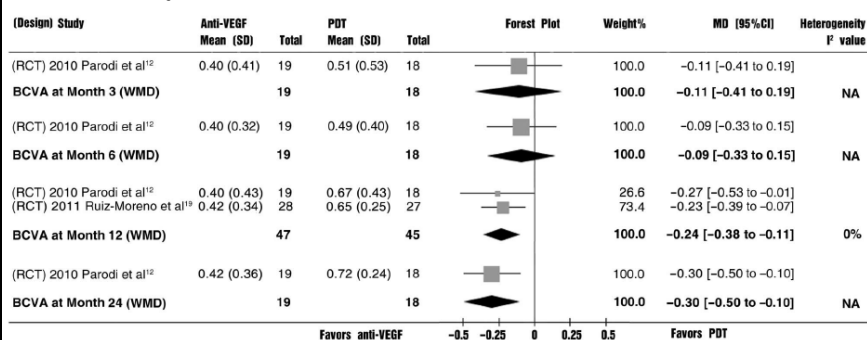
3. Ergebnisdarstellung

Comparison of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Photodynamic Therapyn (2 RCT and 6 non-RCT):

2 RCT:

- eyes treated with anti-VEGF injections achieved significantly better BCVA than PDT-treated eyes at Month 12 and 24
- One of the studies¹⁹ reported that anti-VEGF was significantly more effective in reducing CRT (in micrometers) with a mean difference (95% CI) of -51.00 (-75.61 to -26.39) at Month 12
- None of the two RCTs reported proportion of CRA development

Meta-analysis of the mean difference in logarithm of the minimum angle of resolution BCVA using data from RCT comparisons between intravitreal anti-VEGF injections and PDT with a fixed-effect model:

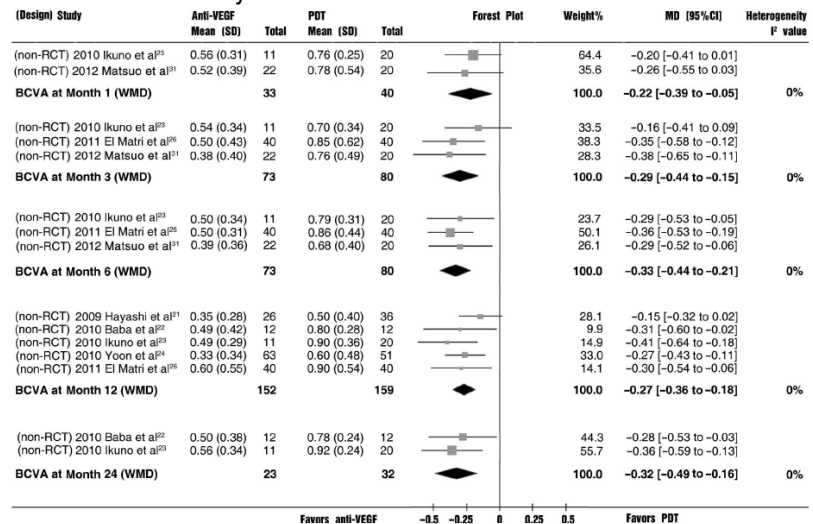


6 non-RCT:

- significantly more effect in improving BCVA from the initial injection through the end of 24 months
- The superiority of anti-VEGF over PDT in reducing CRT (in micrometers) had also been observed in non-RCT studies,^{22,26,31} with weighted mean difference (95% CI) of -55 (-111 to 1), -38 (-66 to -10), -11 (-47 to 25), -29 (-55 to -2), and -18 (-49 to 13) at Month 1, 3, 6, 12, and 24, respectively
- Notably, the proportion of CRA development in anti-VEGF

group was significantly lower than that in PDT group, with a pooled risk ratio of 0.14 (0.06 to 0.32), based on 2 non-RCT studies

Meta-analysis of the mean difference in logarithm of the minimum angle of resolution BCVA using data from non-RCT comparisons between intravitreal anti-VEGF injections and PDT with a fixed-effect model:



Comparison of Three Monthly Injections and Single Injection at Initiation Stage (3 non-RCTs):

- Three non-RCT studies showed that the visual outcomes of 3+PRN injections might be slightly better than 1+PRN injections within 1 year

Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab (2 RCTs):

- Meta-analysis of the 2 small trials showed that eyes treated with different anti-VEGF agents had similar visual gain and retinal thickness reduction.
- Mean number of injections in the 6-month study was 2.8 and 2.4 in ranibizumab and bevacizumab group, respectively, which did not differ significantly.
- The similarity of effects of two agents was also observed in a non-RCT study

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Accumulating evidence confirmed that anti-VEGF injections should be the first-line therapy for myopic choroidal neovascularization.

5. Hinweise durch FB Med:

- Auf die Ergebnisdarstellung der nicht vergleichenden Studien wurde verzichtet
- Bevacizumab ist in Deutschland arzneimittelrechtlich nicht für die intravitreale Anwendung und für keine Augenkrankheit zugelassen

Leitlinien

<p>NICE, 2013 [5]</p> <p>Ranibizumab for treating choroidal neovascularisation associated with pathological myopia</p>	<p>The NICE guideline on ranibizumab compared with verteporfin photodynamic therapy (vPDT) in people with choroidal neovascularisation associated with pathological myopia. This guidance was developed using the NICE <u>single technology appraisal process</u>.</p>
	<p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> – Update: The guidance on this technology will be considered for review in March 2016. The Guidance Executive will decide whether the technology should be reviewed based on information gathered by NICE, and in consultation with consultees and commentators. – Suchzeitraum: 03/2012 (updated in 11/012)
	<p>Empfehlungen</p> <p>Key conclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ranibizumab is recommended as an option for treating choroidal neovascularisation associated with pathological myopia when the manufacturer provides ranibizumab with the discount agreed in the patient access scheme. – The clinical evidence from RADIANCE, which compared ranibizumab with vPDT, showed that ranibizumab was associated with a greater improvement than vPDT in best corrected visual acuity between baseline and months 1–3, although there is uncertainty about the efficacy after 3 months. The Committee concluded that ranibizumab is a clinically effective treatment option for visual impairment caused by choroidal neovascularisation associated with pathological myopia. <p><u>Adverse reactions:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – The Committee was aware that the main adverse events listed in the summary of product characteristics were eye pain, ocular hyperaemia, increased intraocular pressure, vitritis, and vitreous detachment. The Committee agreed that the evidence suggested manageable adverse events with ranibizumab, and concluded that ranibizumab was safe and well tolerated in patients with visual impairment caused by choroidal neovascularisation associated with pathological myopia. <p>Evidence for clinical effectiveness</p> <p><i>Availability, nature and quality of evidence:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – The Committee acknowledged that the evidence presented by the manufacturer was primarily from RADIANCE, which compared ranibizumab with vPDT. This evidence was complemented by data from the ranibizumab arm of 2 other randomised trials. – The Committee was aware that the scope of the appraisal listed bevacizumab as a comparator. It noted that the ERG

	<p>identified only 2 small trials that compared ranibizumab and bevacizumab. The Committee concluded that there was currently insufficient evidence to allow bevacizumab to be included with confidence in a clinical and cost-effectiveness analysis.</p> <p><i>Uncertainties generated by the evidence</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – The Committee noted that the primary end point of RADIANCE was the mean average change in BCVA between baseline and months 1–3. The Committee heard from a clinical specialist that 3 months was not a long time period to assess the longer term benefits of ranibizumab. The Committee concluded that, because the clinical effectiveness of ranibizumab was not compared with vPDT after 3 months, there is uncertainty about the long-term efficacy of ranibizumab for choroidal neovascularization associated with pathological myopia. <p><i>Are there any clinically relevant subgroups for which there is evidence of differential effectiveness?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – None <p><i>Estimate of the size of the clinical effectiveness including strength of supporting evidence</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – The Committee noted that ranibizumab was associated with a greater improvement than vPDT in BCVA between baseline and months 1–3. The Committee concluded that ranibizumab is a clinically effective treatment option for visual impairment caused by choroidal neovascularization associated with pathological myopia.
--	--

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>CADTH, 2015: [1] RANIBIZUMAB (Lucentis — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia</p>	<p>Recommendation: The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that ranibizumab be listed for the treatment of visual impairment due to choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia, if the following condition is met:</p> <p>Condition: Overall drug plan costs for ranibizumab should not exceed those currently allocated to verteporfin photodynamic therapy (vPDT) for patients with pathologic myopia and choroidal neovascularization.</p> <p>Reasons for the Recommendation: One 12-month, double-blind randomized controlled trial (RCT) (RADIANCE; N = 277) demonstrated that treatment with ranibizumab resulted in a statistically significant improvement in best corrected visual acuity (BCVA) compared with vPDT; however, the clinical significance of this difference is uncertain as it did not exceed the minimal clinically important difference (MCID) for this end point. <u>RADIANCE-Study:</u></p>
--	--

The primary objective of RADIANCE was to assess whether ranibizumab was superior to vPDT for improving BCVA in ETDRS letters after three months. The key secondary objective was to compare the two ranibizumab treatment regimens (Group I and Group II) for non-inferiority based on BCVA after six months.

Efficacy

- After three months, the average improvement in BCVA compared with baseline was 11 letters in ranibizumab-treated patients versus two letters in vPDT-treated patients. The difference in the improvement in BCVA for Group I and Group II versus the vPDT group (Group III) was 8.5 (95% confidence interval [CI], 5.8 to 11.2; $P < 0.00001$) and 8.6 (95% CI: 6.1 to 11.1; $P < 0.00001$) letters, respectively. Those differences were slightly lower than the MCIDs suggested in the literature (10 to 15 letters).
- A greater proportion of ranibizumab-treated patients (range: 62% to 66%) gained at least 10 ETDRS letters (or reached a BCVA of 84 letters) compared with vPDT-treated patients (27%).
- After six months, the difference between the two ranibizumab treatment groups was 0.1 letters (95% CI: -2.2 to 2.0), which was below the non-inferiority margin of five letters. This suggested that both ranibizumab treatment regimens were similarly efficacious.
- Central retinal thickness decreased by $61\ \mu\text{m}$ to $78\ \mu\text{m}$ in ranibizumab-treated patients compared with a decrease of $12\ \mu\text{m}$ in vPDT-treated patients.
- Visual function assessed using the NEI-VFQ-25 suggested that the improvement from baseline due to ranibizumab treatment (a 4- to 5-point improvement) exceeded the 4-point MCID, whereas no meaningful improvement was observed in the vPDT-treated group (0.3 point improvement).
- Changes in the EQ-5D and WPAI:GH scores were highly variable and inconsistent among treatment groups, and therefore no conclusions could be made regarding the relative efficacy of ranibizumab versus vPDT for these outcomes.
- After 12 months, the mean number of ranibizumab injections per patient was greater in Group I (4.6) than in Group II (3.5).

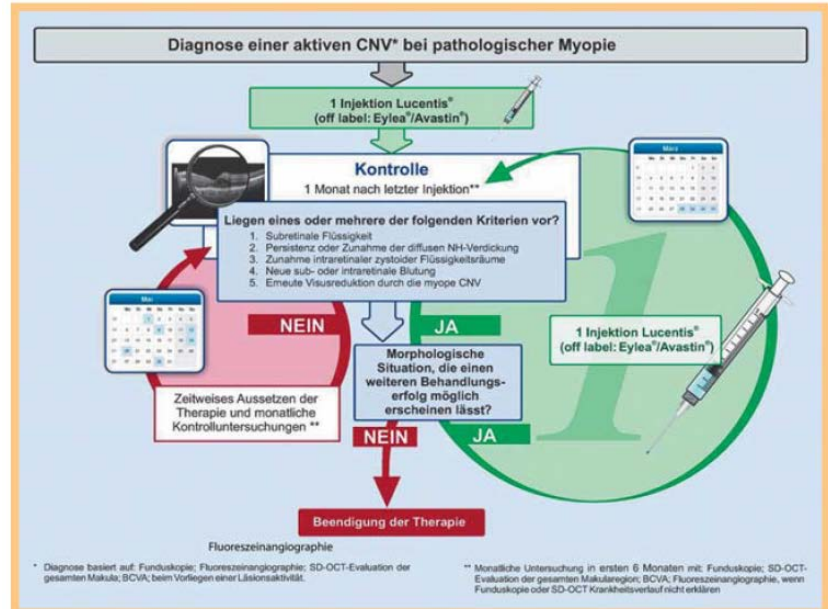
Harms (Safety and Tolerability)

- Serious adverse events were reported for 5% of ranibizumab-treated patients and 0% of vPDT-treated patients.
- The proportion of patients who experienced at least one ocular adverse event ranged from 37% to 43% in all patients who received ranibizumab compared with 27% for those treated with vPDT alone. The most commonly reported ocular adverse events in ranibizumab-treated patients were conjunctival hemorrhage (5.3% to 11.3%), punctate keratitis (2.5% to 7.5%), and increased intraocular pressure (2.8% to 10.5%), none of which occurred in vPDT-treated patients. Non-ocular adverse events were also more commonly reported for patients who received ranibizumab (range: 43% to 50%) compared with patients who did not receive

	<p>ranibizumab (33%).</p> <ul style="list-style-type: none"> - There were no withdrawals due to adverse events reported in any of the treatment groups in RADIANCE.
<p>Pauleikhoff, 2014: [6] Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie (Stand: März 2014)</p>	<p>Die Stellungnahme fasst die derzeitigen Empfehlungen zur Therapie chorioidaler Neovaskularisationen bei Myopie zusammen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grundlage ist eine Literaturrecherche, angelehnt an das „Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien, Version 1.0 <p><i>Therapeutisches Vorgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aus den Ergebnissen der RADIANCE-Studie folgt, dass eine Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab als Therapie der Wahl bei Vorliegen einer aktiven CNV bei pathologischer Myopie anzusehen ist - Die Therapie sollte (EMA-Behandlungsstrategie) mit 1 Einzelinjektion beginnen und die weitere Läsionsaktivität mittels Visuskontrolle, Fundusskopie und SD-OCT und/oder Fluoreszenzangiografie monatlich kontrolliert werden - Bei persistierender oder erneuter morphologisch sichtbarer Läsionsaktivität (neue retinale Blutung, Ödem; SD-OCT-Kriterien: subretinale Flüssigkeit, diffuse Verdickung der Netzhaut) bzw. wenn sich funktionelle Hinweise auf eine Krankheitsaktivität erkennen lassen (verminderte Sehschärfe, Metamorphopsie), ist eine weitere Injektion sinnvoll - Während bei vielen Patienten nur 1 bis 2 Injektionen im ersten Jahr nötig sind, benötigen einige Patienten - Falls andere Gründe es erfordern, können alternativ auch andere Anti-VEGF-Medikamente aus dem Off-label-Bereich eingesetzt werden. - Fällt der Visus unter der beschriebenen Therapie oder durch zusätzliche Komplikationen (z. B. subretinale Blutung) unter 0,05, so ist eine Fortsetzung der Therapie nur in Ausnahmefällen sinnvoll, und alternative operative therapeutische Möglichkeiten sind zu erwägen. - Wenn es unter der Therapie zu einer Verschlechterung kommt, sollte der Wechsel auf einen anderen VEGF-Inhibitor erwogen werden. <p><i>Therapieende und -abbruch:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein Therapieende aufgrund einer Vernarbung der CNV kann nach dem zuvor beschriebenen Therapieprinzip nur angenommen werden, wenn nach Absetzen der Therapie die genannten Kriterien der Weiterbehandlung und Krankheitsprogression (Visusverschlechterung, neue Blutungen in Makula, Zunahme des Makulaödems, im Fluoreszenzangiogramm Progression oder Reaktivierung der exsudativen Komponente) nicht erneut auftreten - Im Einzelfall kann allerdings eine Behandlung auch bei einem Visus unter 0,05 indiziert sein, wenn eine frische submakuläre Blutung vorliegt und nach der Resorption der Blutung ein Visus von mehr als 0,05 zu erwarten ist. - Ein Therapieabbruch sollte zudem erwogen werden, wenn ein

weiterer Visusverlust nicht aufgehalten werden kann und ein günstiger Effekt auf die Lebensqualität des Patienten nicht zu erwarten ist.

Therapieschema: CNV chorioidale Neovaskularisation, BCVA bestkorrigierter Visus



Kernaussagen:

1. Die chorioidale Neovaskularisation (CNV) bei Myopie kann zu erheblichem Visusverlust führen. Die initiale Diagnostik und Indikationsstellung zur Behandlung wurde in früheren Stellungnahmen beschrieben.
2. Mittels photodynamischer Therapie (PDT) mit Verteporfin war bei der myopieassoziierten CNV in der Regel nur eine Visusstabilisierung und nur selten eine Visusbesserung zu erreichen.
3. Erste prospektive Fallserien konnten demgegenüber durch intravitreale operative Eingaben von Bevacizumab und Ranibizumab rasche Visusbesserungen und Befundstabilisierungen erreichen.
4. In einer randomisierten, multizentrischen, prospektiven Phase-III-Studie (RADIANCE-Studie) konnte nun gezeigt werden, dass mit frühzeitig initiiertem Ranibizumab-Therapie im Durchschnitt ein deutlicher Visusgewinn nach 3 Monaten erzielt werden konnte (Ranibizumab + 12,3 ETDRS-Buchstaben), während mit alleiniger PDT lediglich + 1,4 ETDRS-Buchstaben Verbesserung auftrat. Dieser Visusgewinn konnte in der Ranibizumab-Gruppe bei weiterer Kontrolle und, falls erforderlich, weiterer Therapie auch nach 12 Monaten gehalten werden (+ 14,1 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangsvisus). Auch in der PDT-Gruppe konnte, wenn nach 3 Monaten auf Ranibizumab-Therapie umgestellt wurde, nach 12 Monaten ein Visusgewinn beobachtet werden (+ 9,3 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangsvisus).
5. In der RADIANCE-Studie zeigte sich weiterhin, dass innerhalb der Ranibizumab-Gruppen die Behandlungsgruppe mit einem SD

	<p>-OCT-basierten Wiederbehandlungskriterium weniger Injektionen innerhalb der 12 Monate benötigte (im Mittel 3,5 Injektionen) gegenüber einer auf Visusstabilisierung beruhenden Wiederbehandlungsstrategie (im Mittel 4,6 Injektionen). Beide Gruppen zeigten gleich gute Ergebnisse bezüglich des bestkorrigierten Visus nach 12 Monaten.</p> <p>6. Aufgrund der im Vergleich zur PDT deutlich besseren Ergebnisse ist die Therapie mit einem VEGF-Inhibitor die Therapie der ersten Wahl. Der bisher einzige für die Indikation „myope CNV“ zugelassene VEGF-Inhibitor ist Ranibizumab. Alternativ stehen andere Anti-VEGF-Medikamente zur Verfügung, die allerdings nur „off-label“ eingesetzt werden können.</p> <p>7. Nach initialer einmaliger intravitrealer Verabreichung sollte die weitere Läsionsaktivität mittels Visuskontrolle, Fundusskopie und SD-OCT monatlich in den ersten 6 Monaten nach der Injektion und danach je nach Verlauf ggf. in größeren Intervallen kontrolliert werden. Bei persistierender oder erneuter Läsionsaktivität (z. B. neue retinale Blutung oder subretinale Flüssigkeit, diffuse Verdickung der Netzhaut in der SD-OCT-Untersuchung) ist jeweils eine weitere Injektion indiziert.</p> <p>8. Fällt der Visus unter der beschriebenen Therapie oder durch zusätzliche Komplikationen (z. B. subretinale Blutung, subretinale Fibrose) unter 0,05, so ist eine Fortsetzung der Therapie nur in Ausnahmefällen sinnvoll. Gegebenenfalls sind dann andere operative Verfahren zu erwägen.</p> <p>9. Kommt es unter der Therapie zu einer Verschlechterung, sollte der Wechsel auf einen anderen VEGF-Inhibitor erwogen werden.</p>
--	---

Primärstudien

<p>Wolf, 2014 [9] RADIANCE: Randomized Controlled Study of Ranibizumab in Patients with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia</p>	<p style="text-align: center;">A</p> <p>Design: Phase III, 12-month, randomized, double-masked, multicenter, active-controlled study.</p> <p>Fragestellung: To compare the efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg, guided by visual acuity (VA) stabilization or disease activity criteria, versus verteporfin photodynamic therapy (vPDT) in patients with visual impairment due to myopic choroidal neovascularization (CNV).</p> <p>Population: study population consisted of male or female patients aged ≥ 18 years with visual impairment due to myopic CNV</p> <p>Vergleich: ranibizumab 0.5 mg vs. verteporfin photodynamic therapy (vPDT)</p> <p>Endpunkte: Main Outcome Measures: Mean average best-corrected visual acuity (BCVA) change from baseline to month 1 through months 3 (primary) and 6, mean BCVA change and safety over 12 months.</p> <p>Anzahl eingeschlossener Patienten: Of the 334 patients screened, N=277 patients were randomized: - 106 to receive ranibizumab guided by VA stabilization</p>
--	--

- criteria (group I)
- 116 to receive ranibizumab guided by disease activity criteria (group II)
- 55 to receive vPDT (group III)

Group I: Ranibizumab Treatment Guided by Visual Acuity Stabilization Criteria. Patients received ranibizumab 0.5 mg injections on day 1 and month 1, with further treatment determined by the VA stabilization criterion, defined as no change in BCVA

(the difference [gain or loss] in the number of ETDRS letters was not restricted/limited and was based on the judgment of the investigator) as compared with 2 preceding monthly visits. The first time point at which stability could be assessed was at month 2 (based on baseline and month 1 and 2 assessments) after a minimum of 2 monthly injections were administered. Treatment was stopped if the VA stabilization criterion was fulfilled. Monthly treatment was resumed when there was a loss in VA due to disease activity and continued until stable VA was reached for 3 consecutive monthly assessments

Group II: Ranibizumab Treatment Guided by Disease Activity Criteria. Patients received ranibizumab 0.5 mg injections on day 1. Starting from month 1, treatment was discontinued if no disease activity was observed, where disease activity was defined as visual impairment attributable to intraretinal or subretinal fluid or active leakage secondary to myopic CNV.

Group III: Verteporfin Photodynamic Therapy, with Ranibizumab Allowed as of Month 3. Verteporfin was administered intravenously at a dose of 6 mg/m² (in 30 ml 5% dextrose solution) over 10 minutes, followed by standard fluence photodynamic

therapy (PDT) for 83 seconds (wavelength, 689 nm; dose, 50 J/cm²; light intensity, 600 mW/cm²) 15 minutes after start of the infusion. Patients received vPDT on day 1. From months 3 to 11, the treating investigator could treat the patients with either ranibizumab 0.5 mg guided by disease activity criteria, vPDT, or both.

Ergebnisdarstellung:

Efficacy:

- Ranibizumab treatment in groups I and II was superior to vPDT based on mean average BCVA change from baseline to month 1 through month 3 (group I: $p=10.5$, group II: $p=10.6$ vs. group III: $p=2.2$ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS] letters; both $P<0.0001$).
- Ranibizumab treatment guided by disease activity was noninferior to VA stabilization-guided retreatment based on mean average BCVA change from baseline to month 1 through month 6 (group II: $p=11.7$ vs. group I: $p=11.9$ ETDRS letters; $P<0.00001$).
- Mean BCVA change from baseline to month 12 was $p=13.8$ (group I), $p=14.4$ (group II), and $p=9.3$ ETDRS letters (group III).

- At month 12, 63.8% to 65.7% of patients showed resolution of myopic CNV leakage.
- Patients received a median of 4.0 (group I) and 2.0 (groups II and III) ranibizumab injections over 12 months.

Safety:

Adverse Events (Study Eye).

- Ocular AEs were reported in 46 patients (43.4%) in group I, 44 patients (37.3%) in group II, 16 patients (42.1%) in group III with ranibizumab, and 4 patients (26.7%) in group III without ranibizumab
- The most frequent ocular AEs were conjunctival hemorrhage (group I: 11.3%; group II: 10.2%; group III with/without ranibizumab: 5.3%/0%) and punctate keratitis (group I: 7.5%; group II: 2.5%; group III with/ without ranibizumab: 5.3%/0%)
- No deaths or cases of endophthalmitis and myocardial infarction occurred.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

Ranibizumab treatment, irrespective of retreatment criteria, provided superior BCVA gains versus vPDT up to month 3. Ranibizumab treatment guided by disease activity criteria was noninferior to VA stabilization criteria up to month 6. Over 12 months, individualized ranibizumab treatment was effective in improving and sustaining BCVA and was generally well tolerated in patients with myopic CNV.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 02.04.2015**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Choroidal Neovascularization] explode all trees
#2	choroid* or chorioid* or subretinal or subfoveal or extrafoveal or juxtafoveal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	neovasculari* or angiogenes*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#2 and #3
#5	cnv or mcnv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#1 or #4 or #5
#7	#1 or #4 or #5 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#8	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2010 to 2015, in Technology Assessments
#9	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2010 to 2015, in Other Reviews

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 02.04.2015

#	Suchfrage
#1	choroidal neovascularization[MeSH Terms]
#2	(((((choroid*[Title/Abstract]) OR chorioid*[Title/Abstract]) OR subretinal[Title/Abstract]) OR subfoveal[Title/Abstract]) OR extrafoveal[Title/Abstract]) OR juxtafoveal[Title/Abstract])
#3	(neovasculari*[Title/Abstract]) OR angiogenes*[Title/Abstract]
#4	(#2) AND #3
#5	(cnv[Title/Abstract]) OR mcnv[Title/Abstract]
#6	((#1) OR #4) OR #5
#7	myopia[MeSH Terms]
#8	(((((myopia*[Title/Abstract]) OR myopic[Title/Abstract]) OR nearsightedness[Title/Abstract]) OR near sightedness[Title/Abstract]) OR shortsightedness[Title/Abstract]) OR short sightedness[Title/Abstract])
#9	(#7) OR #8
#10	(#6) AND #9
#11	((#10) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
#12	(#10) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract])

	OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
#13	(#11) OR #12
#14	(#13) AND ("2010/04/01"[PDAT] : "2015/04/02"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.04.2015

#	Suchfrage
#1	choroidal neovascularization[MeSH Terms]
#2	(((((choroid*[Title/Abstract] OR chorioid*[Title/Abstract] OR subretinal[Title/Abstract] OR subfoveal[Title/Abstract] OR extrafoveal[Title/Abstract] OR juxtafoveal[Title/Abstract]
#3	(neovasculari*[Title/Abstract] OR angiogenes*[Title/Abstract]
#4	(#2) AND #3
#5	(cnv[Title/Abstract] OR mcnv[Title/Abstract]
#6	((#1) OR #4) OR #5
#7	myopia[MeSH Terms]
#8	(((((myopia*[Title/Abstract] OR myopic[Title/Abstract] OR nearsightedness[Title/Abstract] OR near sightedness[Title/Abstract] OR shortsightedness[Title/Abstract] OR short sightedness[Title/Abstract]
#9	(#7) OR #8
#10	(#6) OR #9
#11	(#10) AND (((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title]
#12	(#11) AND ("2010/04/01"[PDAT] : "2015/04/02"[PDAT])

Literatur:

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Ranibizumab - Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia, Common Drug Review, CDEC Final recommendation. Ottawa: CADTH 2015; https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0373_Lucentis_CNV_Feb-20-15.pdf, Zugriff am 02.04.2015.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund hoher Myopie, rein okkult subfoveolärer CNV bei altersabhängiger Makulopathie, juxtafoveolärer CNV, sekundärer CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese - Zusammenfassender Bericht. Berlin: G-BA 2007; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-301/2007-02-22-Abschluss-PDT.pdf>, Zugriff am 02.04.2015.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ zur Photodynamischen Therapie, vom 16. August 2007. Berlin: G-BA 2007; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-403/2007-08-16-RMVV-CNV-Anpassen-TrG.pdf>, Zugriff am 02.04.2015.
4. **Loutfi M, Siddiqui M, Dhedhi A, Kamal A.** A systematic review and meta-analysis comparing intravitreal ranibizumab with bevacizumab for the treatment of myopic choroidal neovascularisation (in press). Saudi Journal of Ophthalmology 2014; Available online 26 September 2014
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ranibizumab for treating choroidal neovascularisation associated with pathological myopia, TA 298, Stand: November 2013. London: NICE 2013; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta298/resources/guidance-ranibizumab-for-treating-choroidal-neovascularisation-associated-with-pathological-myopia-pdf>, Zugriff am 01.04.2015.
6. **Pauleikhoff D, Bertram B, Claessens D.** [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists therapy for choroidal neovascularization in myopia] Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie (Stand: März 2014). Klin Monbl Augenheilkd 2014; 231 (5): 548-53.
7. **Virgili G, Menchini F.** Laser photocoagulation for choroidal neovascularisation in pathologic myopia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (4): CD004765.
8. **Wang E, Chen Y.** Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis. Retina 2013; 33 (7): 1375-92.
9. **Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, Wong TY, Silva R, Pilz S, Gekkieva M.** RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Ophthalmology 2014; 121 (3): 682-92.

10. **Wu B, Wu H, Liu X, Lin H, Li J.** Ranibizumab versus bevacizumab for ophthalmic diseases related to neovascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS One 2014; 9 (7): -e101253.
11. **Zhou L, Xing YQ, Li T, Li Y, Song XS, Li JZ.** Meta-analysis of best corrected visual acuity after treatment for myopic choroidal neovascularisation. Int J Ophthalmol 2014; 7 (4): 720-5.