



Beratungsverfahren

Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung

Optische Kohärenztomografie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie gemäß § 135 Absatz 1 SGB V

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

A-8	Anhang	23
A-8.1	Antrag auf Bewertung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V	23
A-8.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V	24
A-8.3	Abbildung der Beschlussunterlagen der nicht vom Plenum angenommenen Position	25
A-8.3.1	Beschlussentwurf des GKV-SV über eine Änderung der MVV-RL: Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie	25
A-8.3.2	Tragende Gründe des GKV-SV über eine Änderung der MVV-RL: Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie	26
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit	45
I	Position GKV-SV (B-1 – B-6)	45
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung	45
B-2	Medizinische Grundlagen	45
B-2.1	Erkrankungen	45
B-2.2	Diagnostik	46
B-2.3	Behandlung	46
B-2.4	Methode	48
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	48
B-3.1	Nutzenbewertung auf der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichtes	48
B-3.2	Bewertung durch den G-BA	52
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	57
B-4.1	Relevanz der medizinischen Problematik	57
B-4.2	Spontanverlauf der Erkrankung	57
B-4.3	Diagnostische oder therapeutische Alternativen	57
B-5	Bewertung des Potenzials	59
B-6	Zusammenfassung	60
II.	Position KBV/DKG/PatV (B-7 – B-13)	60
B-7	Einleitung und Aufgabenstellung	60
B-8	Medizinische Grundlagen	61
B-9	Gegenstand der Nutzenbewertung	63
B-10	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	64
B-10.1	Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichtes	64
B-10.1.1	Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration	64
B-11	Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie	64
B-11.1	Ergebnisse aus weiteren systematischen Übersichten	65
B-11.1.1	Leitlinien und systematische Reviews	65

B-11.2	Bewertung und Abwägung der Ergebnisse zum Nutzen aus Sicht des G-BA.....	66
B-11.2.1	Stellenwert der OCT für die Primärdiagnostik.....	67
B-11.2.2	Stellenwert der OCT für die Therapiesteuerung	69
B-11.2.2.1	Verringerung des Schadenspotentials der IVOM.....	71
B-11.2.2.2	Schaden durch die Anwendung der OCT bei der Therapiesteuerung 75	
B-11.2.2.3	Stellenwert der OCT im Bezug auf Therapie-Abbruch und Deeskalation.....	76
B-11.2.2.4	Aspekte der Lebensqualität	77
B-11.2.2.5	Aspekte der Therapieadhärenz.....	79
B-11.3	Fazit zur Bewertung des Nutzens	80
B-12	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	80
B-12.1	Relevanz der Erkrankung	80
B-12.1.1	Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration	80
B-12.1.2	Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie.....	80
B-12.2	Diagnostische Alternativen	81
B-12.2.1	Funktionelle Untersuchungen.....	81
B-12.2.2	Morphologische Untersuchungen.....	81
B-12.3	Fazit zur medizinischen Notwendigkeit	83
B-13	Zusammenfassung der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.....	83
B-13.1	Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration.....	83
B-13.2	Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie	83
B-14	Anhang.....	85
B-14.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	85
B-14.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger.....	85
B-14.1.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen	86
B-14.1.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen	86
B-14.2	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur optischen Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie	86
B-14.3	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur optischen Kohärenztomografie bei neovaskulärer alters-bedingter Makuladegeneration sowie beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie	89
B-14.4	Antworten des IQWiG auf Fragen der AG OCT vom 22.06.2017	89
B-14.5	Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichtes des IQWiG.....	89

C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	90
C-1	Einleitung.....	90
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....	90
C-2.1	Position GKV-SV	90
C-2.2	Position KBV/DKG/PatV	90
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....	90
C-3.1	Position GKV-SV	90
C-3.2	Position KBV/DKG/PatV	90
D	Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA	92
D-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	92
D-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	92
D-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	92
D-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	94
D-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	94
D-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	96
D-6	Schriftliche Stellungnahmen.....	97
D-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen	97
D-6.1.1	Übergreifendes Votum der Stellungnehmer.....	97
D-6.1.2	Auswertung der Stellungnahmen zur Position des GKV-SV	102
D-6.1.3	Auswertung der Stellungnahmen zur Position von KBV / DKG / PatV	121
D-7	Mündliche Stellungnahmen.....	124
D-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	124
D-7.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	126
D-8	Würdigung der Stellungnahmen.....	134
D-8.1	Position GKV-SV	134
D-8.2	Position KBV, DKG und PatV	134
D-9	Anhang: Stellungnahmen.....	134
E	Gesamtbewertung in der vertragsärztlichen Versorgung	135
F	Bürokratiekostenermittlung	137

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
BAnz	Bundesnachrichtenanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVA	Berufsverband der Augenärzte
DMÖ	diabetisches Makulaödem
DR	diabetische Retinopathie
EDTRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EURETINA	European Society of Retina Specialists
FAG	Fluoreszenzangiografie
GA	Geographische Atrophie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVOM	intravitreale operative Medikamentengaben
nAMD	neovaskuläre Altersbedingte Makuladegeneration
NVL	Nationale Versorgungs-Leitlinie
OCT	Optische Kohärenztomografie
PRN	Pro-re-nata
SD-OCT	Spectral Domain Optische Kohärenztomografie
SGB	Sozialgesetzbuch
TD-OCT	Time Domain Optische Kohärenztomografie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Inhalt der Anlage zum Abschlussbericht

Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter www.g-ba.de abrufbar und umfasst folgenden Inhalt:

1. Antrag auf Bewertung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V

2. Erste Einschätzungen

2.1 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

2.2 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen

3. Antworten des IQWiG auf Fragen der AG OCT vom 22.06.2017

4. Stellungnahmeverfahren

4.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Position GKV-SV: Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der MVV-RL

Position KBV/DKG/PatV: Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der MVV-RL

4.2 Schriftliche Stellungnahmen

4.3 Wortprotokoll der Anhörung

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Das Verfahren zur Bewertung ist im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA geregelt. Mit Schreiben vom 3. März 2015 hat der Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) die Bewertung der optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beantragt. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. April 2015 den Antrag angenommen und das zugehörige Beratungsverfahren eingeleitet. In seiner Sitzung am 29. Oktober 2015 hat der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) eine Erweiterung der Beratungsinhalte um die Therapiesteuerung durch OCT bei intravitreal verabreichten Glukokortikoide gemäß 2. Kap. § 5 S. 2 VerfO vorgenommen. Zudem hat der UA MB in selbiger Sitzung die Beauftragung des IQWiG gemäß § 139a Absatz 3 Nr. 1 SGB V zur Bewertung des Nutzens der OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ beschlossen und die Ankündigung des Bewertungsverfahrens veranlasst.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen sowie die mündliche Anhörung.

A-2.1 Medizinischer Hintergrund¹

Hierzu führt das IQWiG wie folgt aus:

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und diabetische Retinopathie (DR) sind vaskuläre Erkrankungen der Netzhaut, die zu schwerem irreversiblen Sehverlust bis hin zur Erblindung führen können. In Deutschland steht die AMD an erster Stelle als Ursache für die Erblindung bei Personen über 60 Jahre. Die DR ist in vielen Industrieländern ein häufiger Grund für das Auftreten einer Erblindung im berufsfähigen Alter. Zusammen sind die AMD und DR für etwa die Hälfte aller Erblindungen in Deutschland verantwortlich.

Bei der AMD wird zwischen der trockenen und der feuchten Form unterschieden. Charakteristisch für die trockene AMD ist der langsame Verlust der Sehkraft, der über Monate bis Jahre fortschreitet. Circa 10 bis 15 % der Patienten leiden an einer feuchten (neovaskulären) AMD

¹ Die Textierung entspricht wörtlich dem Kapitel 1 - Hintergrund des IQWiG-Abschlussberichts ohne die dort aufgeführten Literaturverweise. Im Stellungnahmeverfahren wurden hierzu inhaltliche Anmerkungen gemacht, die im Folgenden als Fußnoten eingefügt wurden.

(nAMD). Die nAMD ist durch die Neubildung poröser Blutgefäße im subretinalen Raum gekennzeichnet. Durch die undichte Gefäßwand treten Flüssigkeit und Blut aus, dabei wird insbesondere die Makula, das Netzhautzentrum, in dem sich der Bereich des schärfsten Sehens (Fovea) befindet, beschädigt. Folglich nimmt die Sehschärfe ab und es kann zu Verzerrungen (Metamorphopsien²) oder Ausfällen im Gesichtsfeld (Skotomen) kommen.

Etwa ein Drittel aller Menschen mit Diabetes sind von einer DR betroffen, die infolge eines erhöhten Blutzuckerspiegels auftritt. Diese Erkrankung bleibt lange symptomlos. Erst später nimmt der Patient eine Verminderung der Sehfähigkeit wahr. Im Verlauf der DR wird zwischen dem nicht proliferativen und dem proliferativen Stadium unterschieden. Bei der nicht proliferativen DR treten Ausstülpungen (Mikroaneurysmen) der Blutgefäße und Blutungen in der Netzhaut auf³. Bei der proliferativen DR bilden sich neue, fragile Gefäße, die in die Netzhaut und den Glaskörper einwachsen und so zu einer Glaskörperblutung und Netzhautablösung führen können. Bei beiden Formen der DR kann die diabetische Makulopathie auftreten, eine durch Diabetes bedingte Erkrankung der Netzhautmitte. Eine Form der diabetischen Makulopathie ist das diabetische Makulaödem (DMÖ). Das Ödem in der Makula entsteht durch die erhöhte Permeabilität der Blutgefäße. Charakteristisch sind neben der Netzhautschwellung Lipidablagerungen (harte Exsudate). Es wird differenziert zwischen einem DMÖ mit und ohne Fovea-beteiligung.

Die Diagnostik und Indikationsstellung bei der nAMD und dem DMÖ erfolgen über die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus), Prüfung auf Metamorphopsien⁴, die stereoskopische Fundusuntersuchung, die Fluoreszenzangiografie (FAG) und die optische Kohärenztomografie (OCT). Die FAG gilt dabei als diagnostische Standardmethode für die Erstdiagnose der nAMD⁵. Bei dieser Diagnostik wird dem Patienten fluoreszierender Farbstoff intravenös verabreicht. Mit einer Funduskamera wird das Einströmen des Farbstoffs in die Netzhaut- und Aderhautgefäße dokumentiert. Dabei kann beobachtet werden, an welchen Stellen Farbstoff aus den Gefäßen der Netzhaut in das umliegende Gewebe austritt.

Die OCT ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, mit dem Netzhautstrukturen, ähnlich wie in einem histologischen Schnitt, hochauflösend abgebildet werden können. Dabei wird ein Lichtstrahl auf die Netzhaut projiziert. Durch die Messung des reflektierten und gestreuten Lichts der verschiedenen Netzhautschichten erzeugt die OCT zwei- und dreidimensionale Aufnahmen, die eine objektive und quantitative Beurteilung der Netzhaut zulassen. Mittels OCT können intra- und subretinale Strukturen wie zum Beispiel Flüssigkeitsansammlungen, Narbenprozesse und Veränderungen der Netzhautdicke beurteilt werden.

Für die medikamentöse Behandlung der nAMD und des DMÖ stehen sowohl Antagonisten der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) als auch Glukokortikoidpräparate⁶ zur Verfügung. Beide Medikamente werden durch eine intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM) verabreicht. Glukokortikoide haben eine anti-entzündliche und abschwellende Wirkung und führen zu einer Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke. Sie werden beim DMÖ eingesetzt. VEGF-Inhibitoren hemmen die krankhafte Gefäßneubildung und kommen bei der Behandlung der nAMD und des DMÖ zur Anwendung. Die Therapie mit VEGF-Inhibitoren kann kontinuierlich oder bedarfsabhängig durchgeführt werden. Innerhalb des kontinuierlichen Behandlungsschemas erhält der Patient in fixen Abständen (in der Regel in monatlichen Intervallen) eine Injektion. Die Behandlung nach Bedarf sieht vor, dass meist nach einer Initialtherapie mit 3 (nAMD) oder 4 (DMÖ) Injektionen mit monatlichem Abstand die Wiederbehandlung

² Laut Auskunft der DOG, der DR und des BVA lautet der korrekte Begriff „Metamorphopsie“

³ Im Stellungnahmeverfahren wurde durch die Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass auch neuro-degenerative Pathomechanismen vor allem in frühen Stadien zu morphologischen Veränderungen der neurosensorischen Netzhaut auftreten können, die für die Visusprognose entscheidend sein können. Diese können am besten mittels OCT erfasst werden.

⁴ Laut Auskunft der DOG, der DR und des BVA lautet der korrekte Begriff „Metamorphopsie“

⁵ Durch die DOG, die RG und den BVA wurde darauf hingewiesen, dass die FAG zwar einen wichtigen Bestandteil der Basisdiagnostik darstellt, aber auch die frühere Standarddiagnostik neben der Visusbestimmung immer eine Kombination aus beiden genannten Verfahren umfasst hat.

⁶ Durch die DOG, die RG und den BVA wurde im Stellungnahmeverfahren darum gebeten, im Sinne einer Klarstellung darauf hinzuweisen, dass Kortikosteroid-Präparate bei der Behandlung der nAMD kontraindiziert sind.

in Abhängigkeit von primär morphologischen Kriterien erfolgt. Eine Strategie ist, bei gleichbleibenden Kontrollintervallen befundabhängig zu injizieren (Pro-re-nata-Schema). Eine weitere Option ist, dass die Intervalle der Kontrolltermine, die immer mit einer Injektion zusammen erfolgen, in Abhängigkeit vom Befund verlängert oder wieder verkürzt werden („treat and extend“-Schema). Bei der Verlaufskontrolle wird üblicherweise neben der morphologischen Beurteilung (OCT) auch der bestkorrigierte Visus erfasst und eine Fundusuntersuchung durchgeführt. Der Patient soll ergänzend eine Anleitung zur Selbstkontrolle seines Sehvermögens erhalten. Zwischen den Verlaufskontrollen kann der Betroffene zum Beispiel mithilfe des Amsler-Gitter-Tests sein Sehvermögen eigenständig prüfen.

VEGF-Inhibitoren sind seit etwa dem Jahr 2006 der bedeutendste Ansatzpunkt in der Behandlung der nAMD und des DMÖ mit fovealer Beteiligung. Für die Verlaufsbeobachtung und Steuerung der Therapie mit VEGF-Inhibitoren ist die OCT ein häufig eingesetztes Verfahren, jedoch gilt die Evidenzlage zum Nutzen der OCT bisher als unzureichend.

A-2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

Vorliegend wird die Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ) bewertet.

Die OCT wurde 1991 als neues Bildgebungsinstrument vorgestellt und in der Fachwelt sehr schnell aufgenommen, da sie als nicht-invasives Verfahren vollkommen neue diagnostische Möglichkeiten bot. Seit 2002 ist die time-domain (TD) OCT kommerziell erhältlich, die eine axiale Auflösung von bis zu 10 µm und eine Scan-Geschwindigkeit von 400 axialen Scans pro Sekunde bietet. Seit 2004 sind hochauflösende spectral-domain (SD) Geräte auf dem Markt. SD-OCT haben mit bis zu 1-6 µm eine höhere axiale Auflösung und eine kürzere Aufnahmezeit als TD-OCT; dadurch können Bewegungsartefakte reduziert werden.

In den im IQWiG-Bericht ausgewerteten Studien wurden beide Gerätetypen genutzt.

Auf der Grundlage des Beratungsantrages gemäß § 135 Abs. 1 SGB V prüft der G-BA die OCT im Rahmen der Diagnostik und der Therapiesteuerung der intravitrealen Medikamentengabe bei der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie dem diabetischen Makulaödem.

Da die Beurteilung des Nutzens der OCT sowohl für die Erstdiagnostik als auch für die anschließende Therapiesteuerung nur anhand patientenrelevanter Endpunkte und daher immer mit Blick auf die Bedeutung der sich aus der diagnostischen Maßnahme ergebenden Therapie erfolgt, handelt es sich bei dem hier zu bewertenden medizinischen Vorgehen letztlich um eine diagnostisch-therapeutische Kette, bei der die Wirkung der intravitreal verabreichten zugelassenen Medikamente maßgeblich zum Nutzen der gesamten Kette beiträgt.

Für die differentialdiagnostische Beurteilung der Grenzfläche zwischen Netzhaut und Glaskörper, deren Störung zu gleichen Symptomen wie die nAMD oder das diabetische Makulaödem führen kann, ist die SD-OCT ein Standardverfahren und Grundlage für international anerkannte Klassifizierungen.

A-2.3 Nutzenbewertung

A-2.3.1 Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts

A-2.3.1.1 Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration Erstdiagnostik der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD)

Der Nutzen oder Schaden der OCT in der Erstdiagnostik von nAMD und DMÖ im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren ist unklar, da hierzu keine Studie identifiziert werden konnte.

Therapiesteuerung der intravitrealen Medikamentengabe

Für den Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung der nAMD ergab sich für den Endpunkt Sehvermögen für Patienten mit vorbehandelter nAMD kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden, und für Patienten mit unvorbehandelter nAMD ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur monatlichen Behandlung. Bezüglich Schmerzen, Fremdkörpergefühl, unerwünschter Ereignisse und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden zwischen den Therapiesteuerungen für Patienten mit unvorbehandelter nAMD. Für Patienten mit vorbehandelter nAMD lagen hierzu keine Daten vor. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes fand sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für unvorbehandelte Patienten und ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für vorbehandelte Patienten.

Für den Vergleich Sehschärfe + OCT-Steuerung versus Sehschärfe-Steuerung im Rahmen der Behandlung der nAMD ergab sich für die zusätzliche Anwendung der OCT neben der Sehschärfe zur Therapiesteuerung ein Anhaltspunkt für einen Schaden in Bezug auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu einer Therapiesteuerung anhand der Sehschärfe allein in der Gruppe der nAMD-Patienten ohne Vorbehandlung. Bezüglich Sehvermögen, Schmerzen und gesundheitsbezogener Lebensqualität ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden. Zum Endpunkt Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der kombinierten Anwendung der OCT und Sehschärfe.

A-2.3.1.2 Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie Erstdiagnostik des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie

Der Nutzen oder Schaden der OCT in der Erstdiagnostik von nAMD und DMÖ im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren ist unklar, da hierzu keine Studie identifiziert werden konnte.

Therapiesteuerung der intravitrealen Medikamentengabe

In der Behandlung des DMÖ mit VEGF-Inhibitoren ergab sich für den Vergleich OCT-Steuerung versus Behandlung in festen Abständen folgendes Ergebnis: Unter einem OCT-gesteuerten Treat-and-Extend-Schema fanden sich für die berichteten Endpunkte Sehvermögen und unerwünschte Ereignisse keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen. Für die Endpunkte Schmerzen, Fremdkörpergefühl und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor. Bezüglich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung.

In der Behandlung des DMÖ mit Glukokortikoiden ergab sich für den Vergleich OCT-Steuerung versus Behandlung in festen Abständen folgendes Ergebnis: Unter einer OCT-gesteuerten Pro-re-nata-(PRN) Behandlung zeigten sich für die berichteten Endpunkte Sehvermögen, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen bei Glukokortikoid-naiven Patienten. Bezüglich Schmerzen und Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes fand sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung.

A-2.3.2 Leitlinien und systematische Reviews

Das IQWiG hat für seine Bewertung auch Leitlinien und andere systematische Reviews einbezogen.

Erwähnt wird dabei zunächst der Cochrane Review⁷ als weiterer HTA-Bericht; im Weiteren vergleicht das IQWiG die eigenen Ergebnisse mit den Empfehlungen verschiedener Leitlinien: der Nationalen Versorgungsleitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“⁸ aus dem Jahr 2015, der Leitlinie Nr. 20 „Diabetische Retinopathie“⁹ aus dem Jahr 2011 und der Leitlinie Nr. 21 „Altersabhängige Makuladegeneration AMD“¹⁰ ebenfalls von 2015, die vom Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. (DOG) erstellt wurden, den „Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)“ aus dem Jahr 2014¹¹, und den evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung der AMD („Preferred Practice Pattern Age-Related Macular Degeneration“, 2015)¹² und der DR („Preferred Practice Pattern Diabetic Retinopathy“, 2014)¹³ der American Academy of Ophthalmology (AAO).

Das IQWiG stellt fest, dass die genannten Arbeiten alle zu einem positiven Bewertungsergebnis kommen. „Insgesamt empfehlen die hier zitierten Leitlinien die OCT als Ergänzung zur Diagnostik und in der Therapiesteuerung der IVOM. Damit stehen die Empfehlungen im Widerspruch zum Fazit der Nutzenbewertung [Anm. des IQWiG]“¹⁴.

Nicht im IQWiG-Bericht adressiert wird der HTA der französischen Haute Autorité de Santé (HAS), der im Juni 2007 eine Bewertung der „TOMOGRAPHIE DU SEGMENT POSTERIEUR DE L'OEIL PAR SCANOGRAPHIE A COHERENCE OPTIQUE“ vorgelegt hat. Dabei wurden 68 Studien ausgewertet, davon 13 RCTs. Die Autoren kommen zu folgendem Fazit: „Im Angesicht der in diesem Bericht dargestellten Sachverhalte, wird der Nutzen dieser Methode als ausreichend angesehen. Vor dem Hintergrund der erwarteten Verbesserung der Versorgung, der diagnostischen Güte, der Bedeutung für Diagnostik und Therapie, der Schwere der Erkrankung (Erblindungsrisiko), der Größe der Zielpopulation und der Bedeutung für die öffentliche Versorgung (besonders auch in Bezug auf die Wirtschaftlichkeit) wird der erwartete Nutzen als moderat (Niveau III) angesehen“¹⁵.

Übereinstimmend mit dem vom IQWiG gefundenen Beleg für den signifikant niedrigeren erkrankungs- und interventionsbedingten Aufwand (vgl. Seite 11 Kap. 2.3.3.2.1) bezüglich der durchgeführten IVOM wurde für die Indikation Makuladegeneration insbesondere die Bedeutung der eingesparten Injektionen hervorgehoben: „Dies ist von besonderer Bedeutung bei Erkrankungen, die regelmäßige Interventionen erfordern, wie die PDT (3-4 Injektionen pro Jahr) oder die Injektion von VEGF-Inhibitoren (3-12 Injektionen pro Jahr)¹⁶.

⁷ Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD008081. DOI: 10.1002/14651858.CD008081.pub3

⁸ Nationale Versorgungsleitlinie: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes; Langfassung; Version 1 [online]. 09.2015 [Zugriff: 09.02.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001bl_S3_Netzhautkomplikationen_Typ-2-Diabetes_2015-09.pdf.

⁹ Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinie Nr. 20: diabetische Retinopathie [online]. 22.09.2011 [Zugriff: 19.08.2016]. URL: <http://augeninfo.de/leit/leit20.pdf>.

¹⁰ Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Altersabhängige Makuladegeneration AMD: Leitlinie Nr. 21 [online]. 30.10.2015 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://augeninfo.de/leit/leit21.pdf>.

¹¹ Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol 2014; 98(9): 1144-1167.

¹² American Academy of Ophthalmology Retina. Age-related macular degeneration [online]. 01.2015 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://www.aao.org/Assets/db935a77-1997-4d60-b850-71b7602f46e2/635582143853270000/age-related-macular-degeneration-ppp.pdf>.

¹³ American Academy of Ophthalmology. Diabetic retinopathy [online]. 2014 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014>.

¹⁴ IQWiG Abschlussbericht, Kapitel A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien, S. 136-137

¹⁵ Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels/juin 2007, Classement CCAM: 02.01.03 – code: BZQK001: TOMOGRAPHIE DU SEGMENT POSTERIEUR DE L'OEIL PAR SCANOGRAPHIE A COHERENCE OPTIQUE; S. 7-9 („À la vue des éléments présentés dans ce rapport, le service attendu (SA) est considéré comme suffisant pour cet acte. Compte tenu de l'efficacité diagnostique, de la place dans la stratégie diagnostique et thérapeutique, de la morbidité associée aux pathologies concernées (risques de cécité), de l'importance de l'effectif de la population-cible (supérieure à 1 million de patients) et de l'impact en santé publique (notamment en termes de coût), l'amélioration du service attendu (ASA) est modérée (niveau III) pour cet acte.“)

¹⁶ Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels/juin 2007, Classement CCAM : 02.01.03 – code : BZQK001: TOMOGRAPHIE DU SEGMENT POSTERIEUR DE L'OEIL PAR SCANOGRAPHIE A COHERENCE OPTIQUE;

Die hier beschriebenen systematischen Bewertungen der OCT kommen übereinstimmend mit dem IQWiG zu der Feststellung, dass die wissenschaftlich publizierten Erkenntnisse zur OCT zwar begrenzt sind. Sie sehen aber Belege für den Nutzen und Hinweise auf eine Verbesserung der diagnostischen Güte durch den Einsatz der OCT für die primäre Diagnostik sowie für die Therapiesteuerung. Ein patientenrelevanter Vorteil durch die Reduktion der Anzahl verabreichter IVOM sei mit dem Einsatz der OCT verbunden.

A-2.3.3 Bewertung und Abwägung der Ergebnisse zum Nutzen aus Sicht des G-BA

A-2.3.3.1 Stellenwert der OCT für die Primärdiagnostik

Wie im IQWiG-Bericht zusammengefasst, liegen weder für die AMD noch für das DMÖ aussagekräftige RCTs zur Bewertung der OCT als Diagnoseverfahren im Rahmen der Erstdiagnose (Therapieeinleitung) im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren vor. Die OCT wurde jedoch ausnahmslos in allen kontrollierten IVOM-Studien und Zulassungsstudien nicht nur zur Therapiesteuerung, sondern auch zur Primärdiagnostik und Indikationsstellung eingesetzt. Die NVL formuliert auf der Grundlage der Erkenntnisse aus diesen Studien eine starke Empfehlung für den Einsatz der OCT zur Indikationsstellung der IVOM beim diabetischen Makulaödem (Expertenkonsens).¹⁷ Die Bedeutung der OCT im Rahmen der Primärdiagnostik wird ebenfalls in den aktuellen EURETINA Guidelines hervorgehoben¹⁸.

Für eine sachgerechte Beurteilung der OCT im Rahmen der Primärdiagnostik ist aufgrund des Fehlens höherwertiger Erkenntnisse eine Reihe von medizinischen Aspekten zu berücksichtigen, die der Besonderheit eines diagnostischen Verfahrens Rechnung tragen. Diese Argumente können in der Summe die Begründung für die Anerkennung des Nutzens liefern.

Dabei rechtfertigen folgende Punkte maßgeblich die anzunehmende Verbesserung der Aussagekraft und der diagnostischen Güte:

1. Nicht-invasive Erhebung morphologischer Parameter

Die Nutzung der OCT ermöglicht eine präzisere Darstellung morphologischer Strukturen der Netzhaut und die Quantifizierung vorhandener Läsionen, und damit eine differenziertere Indikationsstellung für die IVOM zur Erstbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor bei der exsudativen AMD und dem DMÖ. Dabei werden Informationen gewonnen, die einen Mehrwert der kombinierten Untersuchungsverfahren über die alleinige Standard-Diagnostik (Visus, Beurteilung des Augenhintergrundes, Fluoreszenzangiographie) hinaus darstellen^{19, 20}.

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, die Retinologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte weisen in ihrer Stellungnahme konkrete im SD-OCT erkennbare Kriterien zur Erkennung einer Behandlungsnotwendigkeit bei der AMD und für die Erfassung der Krankheitsaktivität aus, die durch andere diagnostische Methoden bisher nicht darstellbar sind:

- Präsenz von subretinaler Flüssigkeit
- Persistenz oder Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung
- Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume
- Zunahme einer serösen Pigmentepithelabhebung.

S. 7-9 („Ceci est particulièrement d'intérêt dans les traitements nécessitant de fréquentes interventions, comme la PDT (3 à 4 injections par an) ou l'injection de molécules anti-VEGF (3 à 12 injections par an).“)

¹⁷ NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes Langfassung 2. Auflage, Version 1; Empfehlung 3.6. S. 20

¹⁸ Schmidt-Erfurth. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica 2017

¹⁹ Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft Ophthalmologie (2015) 112: 237. <https://doi.org/10.1007/s00347-014-3222-x>

²⁰ Stellungnahme von DOG, Retinologische Gesellschaft und BVA, Therapie der diabetischen Makulopathie, April 2013, http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_DM%C3%96_2014_04.pdf

Die zusätzliche Information wurde in systematischen Reviews zur diagnostischen Güte als Diskrepanz bzw. Mehrwehrt gegenüber der bisherigen Standard-Diagnostik identifiziert²¹.

2. Verbesserung der Sensitivität des Nachweises von Netzhautödemen

Die Netzhautdicke kann mit einer hohen axialen Auflösung und Reproduzierbarkeit bestimmt werden. So kann ein DMÖ mit der OCT früher²² detektiert werden. Neben der besseren Sensitivität^{23,24} liefert die Quantifizierung im Rahmen der klinischen Untersuchung einen relevanten Parameter, sodass eine Zunahme als ein Kriterium für die IVOM-Indikation genutzt werden kann.

Mit der OCT kann eine Gruppe von Patienten identifiziert werden, die trotz Makulaödem noch keine Visusminderung und noch kein fundoskopisch sichtbares Makulaödem haben. Zahlreiche Therapiestudien weisen aber darauf hin, dass eine frühere Diagnose und ein früherer Therapiebeginn mit einer günstigeren Prognose hinsichtlich des Erhalts der Sehfähigkeit verbunden sind^{25, 26, 27, 28, 29}. Anschließend kann zusätzlich das Ansprechen der IVOM und auch ein Nicht-Ansprechen im Verlauf der Behandlung quantitativ deutlich besser erfasst werden. Daneben können mit Hilfe der OCT auch subretinale oder intraretinale Flüssigkeitseinlagerungen beurteilt werden³⁰.

3. Lokalisierung der intraretinalen Flüssigkeit

Die OCT ermöglicht beim DMÖ im Vergleich zur Fundoskopie und zur Fluoreszenzangiographie (FAG) eine bessere Beurteilung der fovealen Beteiligung, die ein obligates Einschlusskriterium für die IVOM-Indikation beim DMÖ ist; auch wenn fundoskopisch keine Beteiligung der Fovea und noch keine symptomatisch auffällige Visuseinschränkung vorliegt, kann bei fovealem Ödem in der OCT dennoch eine Behandlungsbedürftigkeit gegeben sein. Die Primärdiagnostik ist hier von Bedeutung für die Diskussion der Therapieoptionen.^{31,32,33}

²¹ Castillo MM et al. Optical Coherence Tomography for the Monitoring of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122: 399-406.

²² Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy (Review) 1 Copyright 2011 The Cochrane Collaboration 2011.

²³ Goebel W. Retinal thickness in diabetic retinopathy: comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. *Retina*. 2006

²⁴ HAS: Classement CCAM: 02.01.03 – code: BZQK001. TOMOGRAPHIE DU SEGMENT POSTERIEUR DE L'OEIL PAR SCANOGRAPHIE A COHERENCE OPTIQUE 2007

²⁵ Johnston RL, Lee AY, Buckle M, Antcliff R, Bailey C, McKibbin M, Chakravarthy U, Tufail A; UK AMD EMR Users Group. UK Age-Related Macular Degeneration Electronic Medical Record System (AMD EMR) Users Group Report IV: Incidence of Blindness and Sight Impairment in Ranibizumab-Treated Patients. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2386-2392

²⁶ Chae B, Jung JJ, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Yannuzzi NA, Patel SN, Chen CY, Marsiglia M, Boddu S, Freund KB. Baseline Predictors for Good Versus Poor Visual Outcomes in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Intravitreal Anti-VEGF Therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Aug;56(9):5040-7

²⁷ Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymier RH, McAllister IL, Essex RW, Morlet N, Hunyor AP; Fight Retinal Blindness Study Group. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2015 Sep; 122(9):1837-45

²⁸ Bressler NM, Chang TS, Suñer IJ, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Ianchulev T; MARINA and ANCHOR Research Groups. Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology*. 2010 Apr;117(4):747-56.e4

²⁹ Egan C, Zhu H, Lee A, Sim D, Mityr D, Bailey C, Johnston R, Chakravarthy U, Denniston A, Tufail A, Khan R, Mahmood S, Menon G, Akerele T, Downey L, McKibbin M, Varma A, Lobo A, Wilkinson E, Fitt A, Brand C, Tsaloumas M, Mandal K, Kumar V, Natha S, Crabb D; UK AMD and DR EMR Users Group. The United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record Users Group, Report 1: baseline characteristics and visual acuity outcomes in eyes treated with intravitreal injections of ranibizumab for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jan;101(1):75-80

³⁰ Hufendiek K. Strategies of Intravitreal Injections with Anti-VEGF: "Pro re Nata versus Treat and Extend" *Klin Monatsbl Augenheilkd* © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York

³¹ NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes Langfassung. 2. Auflage, Version1. Abschnitt 5.2.3.2 Makulaödem mit Foveabeteiligung. S. 30

³² Hirano T, Iesato Y, Toriyama Y, Imai A, Murata T. Detection of fovea-threatening diabetic macular edema by optical coherence tomography to maintain good vision by prophylactic treatment. *Ophthalmic Res*. 2014;52(2):65-73.

³³ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network1, Bressler NM, Miller KM, Beck RW, Observational study of subclinical diabetic macular edema. Bressler SB, Glassman AR, Kitchens JW, Melia M, Schlossman DK. *Eye (Lond)*. 2012 Jun;26(6):833-40.

4. Identifikation und Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen

Die morphologischen Veränderungen der Netzhaut durch eine vitreomakuläre Adhärenz oder Traktion können meist nur mittels OCT erkannt werden³⁴. Die bessere Differenzialdiagnostik hat relevante Konsequenzen für die Beurteilung von Visusprognose, Therapieoptionen und Notwendigkeit einer Behandlung.

5. Berücksichtigung prognostischer Kriterien

Die OCT ermöglicht die Beurteilung prognostisch relevanter Kriterien³⁵. So können beispielsweise fortgeschrittene Atrophien der Netzhaut und des Pigmentepithels identifiziert werden, die eine Behandlung im Sinne einer Visusverbesserung wenig aussichtsreich erscheinen lassen³⁶.

6. Diagnostik bei Kontraindikationen invasiver Bildgebung

Die OCT steht auch für solche Patienten als Verfahren zur Verfügung, bei denen wegen einer allergischen Reaktion auf Fluorescein keine FAG möglich oder mit erhöhten Risiken verbunden ist³⁷.

Die DOG, die Retinologische Gesellschaft und der BVA halten aus den genannten Gründen in ihrer Stellungnahme zur Therapie der diabetischen Makulopathie die SD-OCT-Untersuchung als Bestandteil der Basisdiagnostik für unverzichtbar³⁸. Darüber hinaus wurde die OCT in einem Cochrane-Report als neuer Referenzstandard in der Diagnostik des DMÖ identifiziert („the use of OCT based on studies suggesting that central retinal thickness measures with OCT can be considered a new, objective reference standard for diagnosing DMO“).³⁹

Obwohl also für die OCT im Rahmen der Primärdiagnostik weder für die AMD noch für das DMÖ vergleichende Studien mit hoher Ergebnissicherheit vorliegen, finden sich durchaus wissenschaftliche Erkenntnisse, die in ihrer Gesamtheit zu einer positiven Einschätzung des Nutzens dieser diagnostischen Maßnahme durch den G-BA führen und die sowohl von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften als auch in dem genannten Cochrane-Report als ausreichend belastbar bewertet werden. Besonders hervorzuheben sind hier die differentialdiagnostische Abklärung von AMD und DMÖ zur Abgrenzung einer Reihe weiterer Erkrankungen der Netzhaut sowie die Beurteilung der Visusprognose vor Beginn einer Behandlung mittels IVOM.

A-2.3.3.2 Stellenwert der OCT für die Therapiesteuerung

Besser untersucht ist die Bedeutung der OCT für die Therapiesteuerung der IVOM-Therapie, insbesondere bei pro-re-nata (PRN)-gestützten Algorithmen.

1. Vergleich OCT-gesteuerter Therapie mit fester monatlicher Behandlung über zwei Jahre der IVOM-Therapie

Für das initiale Therapieansprechen beschreibt das IQWiG, dass sich bei Patienten mit vorbehandelter nAMD für den Endpunkt Sehvermögen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden, aber bei Patienten mit unvorbehandelter nAMD ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der IVOM mit bedarfsabhängigem (PRN) Schema, das hauptsächlich auf der OCT basiert, im Vergleich zur monatlichen Behandlung ergeben habe.

Dies fußt auf Responderanalysen, in denen allein eine Verdopplung der Sehschärfe (entsprechend einer Verbesserung von 15 ETDRS Buchstaben auf der ETDRS-Tafel) als Kriterium des Behandlungserfolgs zugrunde gelegt wurde, während in den meisten Studien (CATT, IVAN, TREX-AMD) die mittlere Visusänderung der primäre Endpunkt

³⁴ Haritoglou C: Diabetische Makulopathie. Der Ophthalmologe 2015

³⁵ Schmidt-Erfurth. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica 2017

³⁶ Stellungnahme von DOG, Retinologische Gesellschaft und BVA, Therapie der diabetischen Makulopathie, April 2013 (http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_DMÖE_2014_04.pdf)

³⁷ Ha SO, Kim DY, Sohn CH, Lim KS. Anaphylaxis caused by intravenous fluorescein: clinical characteristics and review of literature. Intern Emerg Med. 2014 Apr;9(3):325-3

³⁸ Zentrale Aspekte zur Durchführung und Indikationsstellung der IVOM -Kurzstellungnahme von BVA, DOG und RG Stand Juni 2017

³⁹ Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 7; 1: CD008081

war. Zudem war der für die Responderanalyse gewählte Schwellenwert sehr hoch gewählt, obwohl das IQWiG selbst eine Verbesserung von 10 ETDRS Buchstaben als "konservative Bewertung für die Verbesserung" ansieht⁴⁰, wurde dies in der metaanalytischen Zusammenstellung der Publikationen nicht berichtet, sondern nur die Verbesserung um 15 Buchstaben.

In den Bewertungen des IQWiG bleibt zudem unberücksichtigt, dass die AMD-Studien zu einem nicht unerheblichen Teil Patienten mit einem relativ guten Ausgangsvisus eingeschlossen hatten, bei denen eine Verbesserung des Visus um 15 oder auch 10 Buchstaben kaum möglich war. Daher muss vor allem auch in die Betrachtung einbezogen werden, dass bei AMD das vordringliche und realistische Therapieziel der Visuserhalt ist – nicht die Verbesserung des Visus. Die eingeschlossenen Studien haben eindeutig belegt, dass dieses Therapieziel der Visusstabilisierung sowohl mit einem starren Therapieschema, als auch bei einer PRN-Strategie mit OCT erreicht werden konnte. Bei Patienten mit unvorbehandelter nAMD zeigt die vom IQWiG vorgenommene metaanalytische Zusammenfassung des Endpunktes Sehschärfe basierend auf den Mittelwertdifferenzen, dass bei einer Nichtunterlegenheitsschwelle von einer Differenz von 5 ETDRS-Buchstaben die OCT-gesteuerte IVOM im Vergleich zur monatlichen Behandlung nicht unterlegen ist. Die Wahl des Schwellenwerts von 5 Buchstaben basiert auf der CATT-Studie, die als Nichtunterlegenheitsstudie geplant war. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass auch die OCT-gesteuerten PRN-Strategien initial, also in den ersten Monaten mit einem festen Schema beginnen.

Bei einer **Therapiesteuerung über einen Zeitraum von zwei Jahren** konnte in der CATT-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten eine Nicht-Unterlegenheit der PRN-gesteuerten Therapie mit OCT im Vergleich mit einem starren monatlichen Schema in Bezug auf den Visusverlust festgestellt werden; dort war von den Autoren bei einer definierten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5 ETDRS Buchstaben eine Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf den Visus bestätigt worden.

2. Vergleich OCT-gesteuerter Therapie mit fester monatlicher Behandlung über Zeiträume der IVOM-Therapie von über zwei Jahren

Die vom IQWiG berücksichtigten Studien liefern keine Informationen zur Frage der Überlegenheit oder der Nichtunterlegenheit einer OCT-gesteuerten Therapie über einen Zeitraum jenseits von 24 Monaten. Weil es sich aber bei AMD und DMÖ allerdings um chronische Erkrankungen handelt, macht es Sinn, längere Behandlungszeiträume zu berücksichtigen. Es gibt keine Daten zu einer monatlichen Therapie für Zeiträume von mehr als 36 Monaten, die den Abbruch oder die lebenslange Fortsetzung einer monatlichen IVOM-Therapie rechtfertigen würden. Das IQWiG hat keine hochwertigen Studien zu einer Therapiesteuerung ohne OCT identifiziert, weshalb zu der Frage einer Therapiesteuerung über den Zeitraum von zwei Jahren hinaus für keine der in Frage kommenden Vorgehensweisen bessere Daten als zur OCT vorliegen. Die lebenslange Anwendung der IVOM nach einem starren monatlichen Schema wird aber als medizinisch nicht vertretbar angesehen, weshalb eine Entscheidung des G-BA auf einem geringeren Erkenntnisniveau zu treffen ist.

Nicht innerhalb des IQWiG-Berichts berücksichtigt wurden Daten und wissenschaftliche Erkenntnisse auf geringerem Evidenzniveau. Auch wenn beispielsweise die Fünf-Jahresdaten der CATT-Studie wegen der ab dem dritten Jahr offen gelassenen Therapie vorsichtig im Sinne einer Kohortenstudie interpretiert werden müssen, gab es auch über diesen längeren Beobachtungszeitraum keinen Anhaltspunkt für eine Unterlegenheit der OCT-gesteuerten Therapie (bei vergleichbarer Therapie der Behandlungsarme nach den ersten beiden Jahren⁴¹).

⁴⁰ IQWiG Abschlussbericht Abschnitt A3.3.1.2.1.1; S. 77

⁴¹ Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL 3rd, Fine SL. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016 Aug;123(8):1751-61

Die DOG, die Retinologische Gesellschaft und der BVA fassen die genannten Aspekte in ihrer Stellungnahme zusammen: Es seien häufige Kontrollen von bestkorrigiertem Visus und Fundusbefund mit OCT und Ophthalmoskopie erforderlich. Die Eignung des Visus als alleiniges Wiederbehandlungskriterium sei jedoch nicht ausreichend belegt. Die SD-OCT-Bildgebung ermögliche eine sichere Lokalisation und objektive Vergleichbarkeit der morphologischen Befunde im Verlauf und sei deswegen als Ergänzung zur binokularen Fundoskopie erforderlich. In ihrer Stellungnahme zu therapeutischen Strategien der Anti-VEGF-Therapie bei der **neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration** (nAMD; Stand November 2014) betonen die DOG, die Retinologische Gesellschaft und der BVA, dass eine SD-OCT-Untersuchung als Basis für die Verlaufsbeobachtung für zentral gehalten wird und „bei allen Verlaufsbeurteilungen einbezogen werden müsse“⁴².

Für die Therapie des DMÖ formuliert die NVL eine starke Empfehlung für den Einsatz der OCT zur Verlaufskontrolle im Laufe der Behandlung mit intravitrealen Medikamenten (Expertenkonsens)⁴³. Die Cochrane Collaboration kommt 2015 in ihrem Review zur OCT bei DMÖ sogar zu der Schlussfolgerung, dass die OCT als neuer Referenzstandard anzusehen ist: „Therefore, the increasing availability of OCT devices, together with their precision and the ability to inform on retinal layer structure, now make OCT widely recognised as the new reference standard for assessment of DMO, even in some screening settings. Thus, this review will not be updated further.“⁴⁴.

Zusammenfassend kann für die Therapiesteuerung in Bezug auf den Visusverlauf, **die Nicht-Unterlegenheit von PRN-Vorgehensweisen mit OCT** gegenüber einem starren Behandlungsschema mit monatlicher IVOM nach zwei Jahren festgestellt und darüber hinaus angenommen werden.

A-2.3.3.2.1 Verringerung des Schadenspotentials der IVOM

Das IQWiG attestiert in Bezug auf den „interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand“ einen Beleg für einen Nutzen für unvorbehandelte Patienten und einen Hinweis für einen Nutzen für vorbehandelte Patienten. Für das DMÖ wird ein Anhaltspunkt für einen Nutzen beschrieben – unabhängig vom verwendeten Medikament und unabhängig von der Art der Therapiesteuerung (PRN oder Treat and Extend).

In Vorbericht und statistischem Analyseplan hatte das IQWiG in Entsprechung der Beauftragung - die „Anzahl der intravitrealen Injektionen (IVOM)“ als patientenrelevanten Endpunkt aufgenommen. Demgegenüber wurde die Anzahl der IVOM im Abschlussbericht nur noch als „erkrankungsbedingter Aufwand ergänzend dargestellt, und nicht mehr als Morbiditätspunkt gewertet“. Das IQWiG führt hierzu aus, dass es anlässlich einer Stellungnahme eines pharmazeutischen Herstellers zum Vorbericht den Sachverhalt überprüft und korrigiert habe, um gegenüber der im AMNOG-Verfahren getroffenen Entscheidung konsistent zu sein. In einem Verfahren aus dem Bereich Arzneimittel nach § 35a SGB V zum VEGF-Inhibitor Aflibercept in der Indikation nAMD (Vorgangsnummer 2012-12-15-D-052) war der Endpunkt „Anzahl der intravitrealen Injektionen“ vom IQWiG im damaligen Verfahren als nicht patientenrelevant eingestuft worden, weil der pharmazeutische Unternehmer zum damaligen Zeitpunkt keinen damit verbundenen Patientennutzen belegen konnte. Die Änderung gegenüber Beauftragung und Analyseplan bedeutet also nicht, dass die Patientenrelevanz der Anzahl an Behandlungen geprüft oder gar ausgeschlossen wurde (vgl. auch Seite 6 Abschnitt 2.3.2).

Unabhängig von der gegenüber dem Vorbericht geänderten Vorgehensweise des IQWiG ist vor dem Hintergrund der oben dargestellten Nicht-Unterlegenheit der OCT-gesteuerten Therapie hinsichtlich des mittleren Visusverlaufs gegenüber einem starren Behandlungsschema die Reduktion des interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes im Sinne einer Reduktion potenzieller Schadensereignisse zu berücksichtigen. **Die Verringerung eines kumulativen**

⁴² Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. November 2014

⁴³ NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes Langfassung 2. Auflage, Version 1; Empfehlung 3.6. S. 20

⁴⁴ Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 7; 1: CD008081

Schadensrisikos ist bei ansonsten nicht unterlegenem Behandlungserfolg als patientenrelevanter Nutzen zu werten.

Im Zusammenhang mit der zuvor beschriebenen Nicht-Unterlegenheit wird **die Bedeutung der OCT für die Reduktion des Schadenspotentials durch IVOM** in der systematischen Zusammenstellung des IQWiG deutlich. Unzweifelhaft ist die IVOM eine invasive Maßnahme mit möglichen eingriffsbedingten Komplikationen. Die Anzahl der Behandlungen ist für die Risikobewertung der IVOM von Bedeutung, da das unmittelbar mit jedem einzelnen Eingriff verknüpfte Schadenspotenzial evident ist. Es ist davon auszugehen, dass unter Berücksichtigung des mittleren Erkrankungsalters von 78 Jahren bei AMD und von 68 Jahren bei DMÖ aufgrund der Lebenserwartung^{45,46} der Patienten mit einem längeren Zeitraum der Behandlungsnotwendigkeit und damit rezidivierender Behandlungen zu rechnen ist. Auch wenn die IVOM-Frequenz in Anpassung an die Aktivität der Erkrankung reduziert wird, erhöht sich das IVOM-assoziierte Risiko kumulativ mit der Länge der Erkrankungsdauer und der Anzahl der notwendigen IVOM.

Das gravierendste Schadenspotential der IVOM liegt in den infektiösen Komplikationen: Bei der **Endophthalmitis** im Rahmen einer anti-VEGF-Therapie handelt es sich um ein Schadensereignis, bei dem es auch nach einer geeigneten Behandlung sogar zur Erblindung kommen kann. Die Inzidenz der Endophthalmitis liegt nach großen aktuellen Serien bei etwa 2 – 8/10.000 Injektionen und ist damit für die einzelne IVOM selten^{47,48,49}. Das Risiko der Behandlung muss aber - wie oben ausgeführt - kumulativ über die gesamte Laufzeit der Behandlung bewertet werden. Unter einer monatlichen Behandlung liegt das kumulative Risiko für die Betroffenen proportional zur Behandlungsdauer pro behandeltem Auge zwischen 1 zu 208 und 1 zu 52 in 2 Jahren (48 – 192/10.000). Daten aus unabhängigen Registern bestätigen mittlerweile, dass das kumulative Risiko pro Patient proportional zur Anzahl der Behandlungen steigt.

Obwohl keine vom IQWiG eingeschlossene Studie über eine ausreichend große Fallzahl verfügt, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen über die Laufzeit der Behandlungen feststellen zu können, weisen die Unterschiede der absoluten Häufigkeiten in den vom IQWiG eingeschlossenen Studien bereits auf das höhere Risiko einer Infektion hin, wenn nicht bedarfsabhängig (PRN) und damit auch nicht OCT-basiert gesteuert wird. In der CATT-Studie trat eine Endophthalmitis häufiger unter einer monatlichen Behandlung auf (6/587 Patienten im 1. Jahr bzw. 10 auf 263 Patienten in zwei Jahren (1/26)) als unter der überwiegend OCT-gesteuerten PRN (0/598 Patienten im 1. Jahr bzw. 1 auf 515 Patienten in zwei Jahren)⁵⁰.

Bei einer Fortführung der monatlichen IVOM läge das Risiko pro Patientenaugen in 5 Jahren zwischen 1 zu 83 und 1 zu 21 (120 – 480/10.000), so dass die Endophthalmitis eine „häufige Nebenwirkung“ werden würde. Trotz der niedrigen Rate bezogen auf die einzelne IVOM, besteht daher für die Entwicklung einer Endophthalmitis, bezogen auf viele IVOM über mehrere Jahre ein relativ hohes Risiko. Im IQWiG-Bericht wurden Behandlungsdauern über 2 Jahre hinaus nicht in die Bewertung einbezogen, so dass dieser Aspekt in die Bewertung nicht einfließen konnte. Um das Risiko korrekt zu bewerten, müsste das Risiko eines fixen Behandlungsschemas dem Risiko eines Aktivitäts-gesteuerten Algorithmus für eine Dauer bis zum Lebensende gegenübergestellt werden. Gruppenvergleiche dieser Art liegen jedoch nicht vor. Die hierzu vorliegenden 24- oder sogar 12-Monats-Daten stellen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Unterschätzung gegenüber der Wirklichkeit dar.

⁴⁵ Demographics of patients receiving Intravitreal anti-VEGF treatment in real-world practice: healthcare research data versus randomized controlled trials. Ziemssen F, Feltgen N, Holz FG, Guthoff R, Ringwald A, Bertelmann T, Wiedon A, Korb C; OCEAN study group. BMC Ophthalmol. 2017 Jan 19;17(1):7.

⁴⁶ Statistisches Bundesamt. (<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/LebenserwartungDeutschland.html>) Lebenserwartung in Deutschland Zugriff am 25.09.17

⁴⁷ Dossarps, Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Outcome. Am J Ophthalmol 2015;160(1):17–25.

⁴⁸ The CATT Research Group* Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2011; 364:1897-1908

⁴⁹ Brown, DM. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology 2009; 116: 57-65

⁵⁰ Vgl. IQWiG Bericht, Abschnitt A.43. S. 138

Eine Endophthalmitis stellt ein für die Betroffenen schweres und schmerzhaftes Schadensereignis dar, nach dem auch trotz Therapie häufig eine relevante Sehverschlechterung bis hin zur **Erblindung** resultiert. Nur ein sehr kleiner Anteil der Patienten erreicht nach einer Endophthalmitis die gleiche Funktion wie vor der Entzündung⁵¹. Zahlen aus dem deutschen Versorgungskontext weisen darauf hin, dass nicht selten mehrere Operationen und eine schlechte Visusprognose mit dem Auftreten einer Endophthalmitis verbunden sind.⁵²

Für die IVOM mit Glukokortikoiden besteht laut NVL bei dem DMÖ ein kumulatives Endophthalmitis-Risiko von bis zu 0,2 % der Fälle pro IVOM (maximales Follow-up: 39 Monate⁵³. Auch hier kommt es zu einem kumulativen Anstieg des Risikos mit der Anzahl der verabreichten Injektionen.

Es kann ein weiterer Vorteil der bedarfsabhängigen IVOM mit OCT-Einsatz darin bestehen, das Schadenspotential durch eine verstärkte Entwicklung einer **geografischen Atrophie** (GA) bei monatlichem, fixem Behandlungsschema zu reduzieren. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass alltagsrelevante funktionelle Auswirkungen einer GA, wie eine eingeschränkte Lesefähigkeit, für betroffene Patienten nicht regelhaft mit der Visusbestimmung erfasst werden können. Therapienaive Patienten zeigten in einer retrospektiven Analyse ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer GA⁵⁴. In Studien auch mit längeren Nachbeobachtungszeiten wurde festgestellt, dass mehr intravitreale Injektionen von VEGF-Hemmern mit einem häufigeren oder schweren Auftreten einer geografischen Atrophie assoziiert sein könnten. Auch wenn sich der Effekt nach einer fünfjährigen Beobachtungsdauer nivelliert hatte und die Methodik zur Quantifizierung der Atrophie kritisch diskutiert werden muss, zeigten die Zweijahresdaten der CATT-Studie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer GA bei monatlicher anti-VEGF Gabe im Vergleich zu PRN-gesteuerter IVOM mit OCT⁵⁵. Es erscheint daher plausibel, dass auch dieses Schadenspotential mit der Häufigkeit der Anwendungen kumuliert.

Mit der intravitrealen Glukokortikoidtherapie des DMÖ geht ein relevantes Risiko der Entwicklung oder Verschlechterung einer **Katarakt** einher, welches mit zunehmender Anzahl der IVOM steigt: Für das Dexamethason-Implantat (0,7 mg) lag die Rate bei 67,9 % (Kontrollgruppe 20,4 %)⁵⁶, für das Fluocinolonacetonid-Implantat (0,19 mg) bei 81,7 % (Kontrollgruppe 50,7 %), so dass in drei Jahren nach Dexamethasoneingabe bei 59,2 % (Kontrollgruppe 7,2 %) bzw. nach Fluocinolonacetonideingabe bei 80 % (Kontrollgruppe 27,3 %)⁵⁷ eine Katarakt-Operation erfolgen musste⁵⁸.

Die intravitreale Glukokortikoidtherapie des DMÖ birgt weiterhin ein relevantes Risiko der Entwicklung eines **Glaukoms**. Eine medikamentös zu behandelnde Erhöhung des Augeninnendrucks fand sich unter der Therapie mit Dexamethason-Implantaten (0,7 mg) bei 41,5 % der Patienten innerhalb von drei Jahren⁵⁹. In der MEAD-Studie wurde gezeigt, dass mit der Anzahl der IVOM zunehmend mehr Patienten einen Anstieg des Augeninnendrucks aufwiesen. Aber

⁵¹ Dossarps, Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Outcome. Am J Ophthalmol 2015;160(1):17–25

⁵² Lommatzsch AP, Bartels S, Heimes B, Spital G, Dietzel M, Freistühler M, Bornfeld N, Pauleikoff D. Endophthalmitis as a serious complication of intravitreal drug delivery. Klin Monbl Augenheilkd. 2013 Nov;230(11):1130-4

⁵³ Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes, Langfassung 2. Auflage, Version 1 September 2015, S. 31

⁵⁴ Xu L. Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2015

⁵⁵ Grunwald, Risk of Geographic Atrophy in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials, Ophthalmology. 2014

⁵⁶ Boyer DS, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 2014

⁵⁷ Campochiaro PA, Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2012

⁵⁸ Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes, Langfassung 2. Auflage, Version 1 September 2015, S. 32

⁵⁹ Maturi RK, Pollack A, Uy HS, Varano M, Gomes AM, Li XY, Cui H, Lou J, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Intraocular Pressure in Patients with Diabetic Macular Edema treated with Dexamethasone Intravitreal Implant in the 3-year MEAD Study. Retina. 2016 Jun;36(6):1143-52

auch bei der IVOM mit VEGF-Inhibitoren bei AMD und DMÖ ist das Thema einer Augendrucksteigerung relevant^{60 61}. So führt die Fachinformation zu Eylea aus⁶²: „Ein Ansteigen des Augeninnendrucks wurde innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen, einschließlich derer mit Eylea, beobachtet. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Eylea darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt). In allen Fällen müssen daher sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes überwacht und bei Bedarf angemessen behandelt werden.“

Das IQWiG fand in den eingeschlossenen Studien keinen Anhaltspunkt für eine erhöhte Rate systemischer Nebenwirkungen. Die beobachteten Spiegel waren in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich⁶³; besonders hohe Medikamentenspiegel wurden in der IVAN Studie beobachtet⁶⁴. Im Anschluss an die IVOM werden in der Literatur nachweisbare systemische Medikamentenspiegel über mehrere Tage berichtet⁶⁵. Berücksichtigt werden muss, dass die Studiengruppen klein und selektioniert waren, sodass die Möglichkeit einer Dosis-abhängigen Nebenwirkungen für Risikogruppen auch nicht ausgeschlossen werden kann. In der IVAN-Studie wurde nachgewiesen, dass die Medikamentenspiegel bei Patienten mit einem starren Schema deutlich höher waren als bei Patienten bei denen OCT-basiert die Anzahl der IVOM reduziert wurde⁶⁶. Vor diesem Hintergrund sind Überlegungen zu **systemischen Nebenwirkungen** beim Einsatz der VEGF-Inhibitoren in der Augenheilkunde relevant. Auch wenn in der Onkologie erheblich höhere Blutspiegel auftreten, sind bereits im Rahmen von IVOM systemische Nebenwirkungen aufgetreten⁶⁷. Es gibt Hinweise aus Meta-Analysen⁶⁸, dass Patienten mit DMÖ unter einer fixen monatlichen, d.h. höher dosierten Behandlung häufiger **systemische Nebenwirkungen** zeigen, während unter der bedarfsabhängigen Behandlung mit OCT-Einsatz ähnliche Raten nicht beobachtet wurden.

In der Bewertung des IQWiG findet sich hinsichtlich des interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für unvorbehandelte Patienten, und ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für vorbehandelte Patienten. Die Bewertung wird hier im Wesentlichen durch die Injektionshäufigkeit beeinflusst. **Die hierdurch erreichte Verringerung der Invasivität der Behandlung und der damit verbundenen Reduktion potentieller Schadensereignisse wertet der G-BA als Nutzen der OCT-basierten Vorgehensweise.**

A-2.3.3.2.2 Schaden durch die Anwendung der OCT bei der Therapiesteuerung

Für den Vergleich der Steuerung der IVOM-Therapie bei der Behandlung der nAMD durch Steuerung über Sehschärfe und Ophthalmoskopie entweder ohne oder mit OCT ergab sich in der Betrachtung des IQWiG für die zusätzliche Anwendung der OCT zur Therapiesteuerung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein Anhaltspunkt für einen Schaden im Vergleich zu einer Therapiesteuerung ohne OCT bei Patienten mit unvorbehandelter nAMD.

Dazu sind folgende Punkte anzumerken: Die OCT ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, dem als Verfahren an sich kein unmittelbares Schadenspotential zukommt. Im Gegensatz

⁶⁰ Freund KB, Hoang QV, Saroj N, Thompson D. Intraocular Pressure in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Receiving Intravitreal Aflibercept or Ranibizumab. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1802-10

⁶¹ Dedania VS, Bakri SJ. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal anti-vegf agents: what is the evidence? *Retina*. 2015 May;35(5):841-58

⁶² Eylea Fachinformation, (www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/.../WC500135815.pdf), Abschnitt 4.4 und 4.8

⁶³ Avery RL. What is the evidence for systemic effects of intravitreal anti-VEGF agents, and should we be concerned? *Br J Ophthalmol* 2014

⁶⁴ Chakravarthy U, Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012

⁶⁵ Avery RL et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. 2014

⁶⁶ Roger CA, Scott LJ, Reeves BC et al.: Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels in the IVAN Trial; Relationships with Drug, Dosing, and Systemic Serious Adverse Events. *Ophthalmology Retina* 2018; 2:118-127

⁶⁷ Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Jan;134(1):21-9.

⁶⁸ Schmucker. Treatment as Required versus Regular Monthly Treatment in the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis*

zu anderen diagnostischen Verfahren wie der Fluoreszenzangiographie ist zunächst festzustellen, dass sich keine Hinweise darauf finden, dass es im Rahmen der Untersuchung zu einer Beeinträchtigung des Patienten kommt.

Ein Schadenspotential der OCT liegt dann vor, wenn die aus der Diagnostik abgeleiteten Konsequenzen zu einem Schaden für den Patienten führen, es z. B. bei Reduktion der IVOM-Anzahl im Rahmen einer bedarfsabhängigen Therapie zu einer signifikanten Untertherapie des Patienten mit schlechterem Visusverlauf käme. Der IQWiG-Bericht stellt für die Behandlung der AMD einen Unterschied zwischen Patienten mit einem starren Therapieschema und Patienten mit einem bedarfsabhängigen Schema bei Betrachtung der stetigen Ergebnisse nach zwei Jahren von im Mittel zwei Buchstaben dar (CATT). Dies liegt jedoch deutlich unterhalb der Schwelle der klinischen Relevanz, die in den verschiedenen Studienprotokollen a priori angenommen wurde (CATT: 5 Buchstaben; IVAN: 3,5 Buchstaben) und die sich laut einer auf patient reported outcomes (PRO) basierten Untersuchung deutlich höher nämlich zwischen 5 und 7 ETDRS Buchstaben befindet⁶⁹. Außerdem kann auf die 5-Jahresdaten der CATT-Studie hingewiesen werden, die für den IQWiG-Bericht nicht berücksichtigt wurden: Auch hier ließ sich keine schlechtere Visusentwicklung nachweisen.⁷⁰

Das IQWiG konstatiert darüber hinaus in Bezug auf mögliche Responderanalysen „(...) Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 5 ETDRS-Buchstaben wären demnach ohne sichere Relevanz für die Patienten, wohingegen eine MID von 10 ETDRS Buchstaben eine konservative Bewertung für die Verbesserung darstellt“. In der CATT-Studie war für einen 2-Jahres-Zeitraum bei einer a priori festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von 5 ETDRS-Buchstaben eine Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf den mittleren Visusverlauf für die Patientengruppe mit bedarfsorientierter PRN-Behandlung im Vergleich zur Patientengruppe mit einer kontinuierlichen Behandlung in festen Abständen bestätigt worden. Diese Nicht-Unterlegenheitsschwelle wird durch das zuvor Gesagte bestätigt.

Aus dem Verlust von zwei ETDRS-Buchstaben nach zwei Jahren lässt sich demnach **keine klinisch relevante Untertherapie** ableiten, die ein mögliches Schadenspotential begründen würde. Darüber hinaus zeigten auch die Fünf-Jahresdaten der CATT-Studie keinen Unterschied im Visus zwischen den beiden Gruppen.

Aus der aus anderen Gründen vorzeitig beendeten OCTAVE-Studie wird vom IQWiG ein gehäuftes Auftreten von systemischen, also extraokulären unerwünschten Ereignissen sowie von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse in der „OCT-Gruppe“ im Vergleich zur ausschließlich durch den Visusverlauf gesteuerten Kontrollgruppe beschrieben.

In der OCTAVE-Studie wurden aber sowohl in der „OCT-Gruppe“ als auch in der Kontrollgruppe in vergleichbarer Häufigkeit OCT-Untersuchungen durchgeführt, und die beschriebenen Therapieabbrüche wegen systemischer UE (z. B. atypische Migräne, chronische Leukämie, neutropenische Sepsis, Asthma, Herz-Kreislaufkrankungen; siehe Stellungnahme des Studiensponsors zum Vorbericht des IQWiG) sind kaum durch die Anwendung der OCT erklärbar. Dies wird auch im IQWiG-Abschlussbericht in der Diskussion der Arbeitsergebnisse kritisch erörtert.

Deshalb schätzt der G-BA das aus der OCTAVE-Studie beschriebene erhöhte Schadenspotential einer OCT-Steuerung im Vergleich zur Kontrollgruppe mit ausschließlich visusgesteuerter Behandlung nicht als bewertungsrelevant ein.

Darüber hinaus liegen keine wissenschaftlichen Belege für einen Nutzen einer rein visusgestützten Therapiesteuerung der IVOM-Therapie vor.

⁶⁹ Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012 Feb;250(2):201-9

⁷⁰ Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL 3rd, Fine SL. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology. 2016 Aug;123(8):1751-61

Zusammenfassend kann daher davon ausgegangen werden, dass weder für die OCT-Untersuchung selbst noch für die OCT-basierte Therapiesteuerung ein relevantes Schadenspotenzial besteht. Gleichzeitig kann durch den Einsatz der OCT aber das Schadenspotenzial der IVOM auf das medizinisch erforderliche Maß reduziert werden.

A-2.3.3.2.3 Stellenwert der OCT in Bezug auf Therapie-Abbruch und Deeskalation

Im Rahmen einer bedarfsabhängigen IVOM-Therapie ist auch die Beurteilung des Ansprechens einer eingeleiteten Therapie zu prüfen. Nachdem die biologische Wirkung der verwendeten Therapien unmittelbar an Netzhautdicke und –strukturen sichtbar wird, kann das Wissen um die morphologischen Veränderungen in der OCT unter der Behandlung genutzt werden. Wird nach der initialen IVOM-Serie keine Besserung von Symptomen oder Funktion beobachtet, kann das Ansprechen unter Berücksichtigung objektiver Befunde der OCT verifiziert und interpretiert werden. Bei fehlendem Ansprechen der Therapie soll dann ein Präparatewechsel geprüft und bei Vorliegen eines Abbruchkriteriums (z.B. einer ausgedehnten retinalen Atrophie oder einer irreversiblen zystoiden Degeneration) der komplette Abbruch der IVOM-Therapie erwogen werden.

Gegenüber einer bedarfsabhängigen Therapiesteuerung ohne OCT, ermöglicht die Verwendung der OCT während Therapiepausen eine Vermeidung von Untertherapie, indem ein Wiederaufflammen der Krankheitsaktivität frühzeitig (deutlich vor dem Auftreten einer Visusminderung) erkannt werden kann und dadurch ein frühzeitiges Wiedereinsetzen der Behandlung ermöglicht wird.

Ein Dilemma entsteht dadurch, dass für Zeiträume über zwei Jahre hinaus keine Daten aus hochwertigen RCTs in Bezug auf die Häufigkeit oder die genauen Kriterien für die Entscheidung zur Deeskalation oder zum Abbruch der Therapie zur Verfügung stehen. Dennoch stellt eine dauerhafte und lebenslange Weiterbehandlung – ohne die Berücksichtigung der OCT – keine Alternative dar. Eine lebenslange Weiterbehandlung ist weder in den Leitlinien noch in den Fachinformationen vorgesehen.

Für das DMÖ wird zur Therapiesteuerung in der NVL die OCT empfohlen: „Zur Indikationsstellung und Verlaufskontrolle einer Therapie des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten soll eine optische Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt werden“.^{71, 72} Auch für die Behandlung der AMD wurde zum Monitoring aller IVOM die OCT angeführt und in sämtlichen Studien ausnahmslos verwendet. Es existieren keine Studien, die auf die Verwendung eines OCT-Monitoring verzichten.

A-2.3.3.2.4 Aspekte der Lebensqualität

Die im Abschlussbericht des IQWiG beschriebene Reduktion des „interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes“ im Rahmen der bedarfsabhängigen IVOM bei Einsatz der OCT wird auch im Rahmen der damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen diskutiert, die in vielen der einbezogenen Studien im Sinne eines patientenrelevanten Endpunktes untersucht wurde.

Zwar liegt im IQWiG-Bericht für den Endpunkt gesundheitsbezogene LQ kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer bedarfsabhängigen Behandlung mit OCT im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen vor. Hierfür kommen aber verschiedene Erklärungen in Betracht:

1. In den durch das IQWiG eingeschlossenen Studien wurde die erkrankungsbezogene LQ nicht als primärer Endpunkt erhoben, weshalb die einzelnen Studien nicht auf entsprechende Gruppenunterschiede gepowert waren⁷³. Die eingeschlossene OCTAVE-Studie hat aber zumindest zum Zeitpunkt des Abbruchs einen signifikanten Unter-

⁷¹ Nationale Versorgungsleitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes, Langfassung 2. Auflage, Version 1 September 2015, AWMF-Register-Nr.: nvl-001b

⁷² Menke MN, Zinkernagel MS, Ebner A, Wolf S. Functional and anatomical outcome of eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab following an exit strategy regimen. Br J Ophthalmol. 2014 Sep;98(9):1197-200.

⁷³ IQWiG-Bericht Tabellen 16 und 52

schied der Lebensqualität zugunsten der mittels OCT bedarfsgesteuerten Wiederbehandlung gezeigt, die ohne plausible Begründung vom IQWiG nicht als relevant eingeordnet wurde. Obwohl die OCTAVE-Studie nach Aussagen des Sponsors aufgrund der anerkannten Stellung der OCT nach Aufnahme dieser im Jahr 2014 in die Europäische Leitlinie der European Society of Retina Specialists (EURETINA) vorzeitig abgebrochen wurde, sollten diese Hinweise angesichts der unter Verblindung und Randomisierung gewonnenen Daten nicht ignoriert werden.

2. In den Studien, in denen nicht auf Ebene der Patienten, sondern auf Ebene der Augen randomisiert wurde, können Auswirkungen auf die Lebensqualität nur eingeschränkt abgebildet werden, da die Effekte sowohl des Auges der Interventionsgruppe, als auch des häufig ebenfalls erkrankten Auges der Kontrollgruppe in die summativen Skalen eingehen. Auch wenn auf Patientenebene randomisiert wurde, so wurde die Lebensqualität in den vom IQWiG diskutierten Daten ohne Berücksichtigung des Partnerauges erhoben.^{74, 75, 76, 77, 78, 79}
3. Die in den ausgewerteten Studien verwendeten Fragebögen erfassen zumeist eher eine allgemeine und zeitlich schwer zu verortende Bewertung von Augenbeschwerden. Es fehlen spezifische Fragen zu typischen, durch eine IVOM hervorgerufenen Einschränkungen der Lebensqualität. Dementsprechend ist eine differenzierte Betrachtung, welche Effekte die eigentliche IVOM im Vergleich zu den Effekten des beschriebenen Visusverlustes auslösen, mit dem vom IQWiG beschriebenen Daten nicht möglich. Der invasive Charakter des Eingriffs wird nicht erfasst. Beispielsweise werden im VisQOL die Skalen „physical well-being, independence, social well-being, self-actualisation, planning and organisation“ sowohl von einem möglichen Visusverlust beeinträchtigt, als auch durch die Einschränkung in Bezug auf „Alltagsbewältigung“, die im zeitlichen Umfeld jeder einzelnen IVOM auftritt⁸⁰. Auch im VFQ25 sind viele Skalen sowohl von Visus-assoziierten als auch von IVOM-assoziierten Effekten beeinflusst⁸¹.
4. Der Zeitpunkt der Befragung kann für die Ausprägung der Ergebnisse zur Lebensqualität eine Rolle spielen. Die Studienprotokolle zeigten, dass die Befragung im Rahmen der Visiten vor der invasiven Medikamentenapplikation erfolgte und deren kurzfristige Auswirkung nicht erfassen konnte. In der OZDRY-Studie unterschied sich zudem der Zeitpunkt der Befragungen systematisch zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Intervalls zur letzten Behandlung, weshalb davon auszugehen ist, dass Patienten nicht allein auf Grund ihrer Gruppenzuordnung, sondern auch aufgrund des unterschiedlichen Status (Rezidiv) zum Zeitpunkt der Befragung antworteten. Der positive Effekt auf die Lebensqualität durch die eingesparten IVOM könnte dadurch maskiert worden sein.⁸² Das Verzerrungspotential durch die unterschiedlich synchronisierten Erfassungszeiträume wurde durch das IQWiG nicht kommentiert.

⁷⁴ Hodgson R, Reason T, Trueman D, Wickstead R, Kusel J, Jasilek A, Claxton L, Taylor M, Pulikottil-Jacob R. Challenges Associated with Estimating Utility in Wet Age-Related Macular Degeneration: A Novel Regression Analysis to Capture the Bilateral Nature of the Disease. *Adv Ther.* 2017 Oct;34(10):2360-2370

⁷⁵ Brazier J, Muston D, Konwea H, Power GS, Barzey V, Lloyd A, Sowade O, Vitti B, Gerlinger C, Roberts J. Evaluating the Relationship Between Visual Acuity and Utilities in Patients With Diabetic Macular Edema Enrolled in Intravitreal Aflibercept Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Sep 1;58(11):4818-4825

⁷⁶ Shekhawat NS, Stock MV, Baze EF, Daly MK, Vollman DE, Lawrence MG, Chomsky AS. Impact of First Eye versus Second Eye Cataract Surgery on Visual Function and Quality of Life. *Ophthalmology.* 2017 Oct;124(10):1496-1503

⁷⁷ Hirneiss C. The impact of a better-seeing eye and a worse-seeing eye on vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol.* 2014 Sep 3;8:1703-9

⁷⁸ Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD, Miller L. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2008 Jan;92(1):89-92

⁷⁹ Matamoros E, Maurel F, Léon N, Solomiac A, Bardoulat I, Joubert M, Hermans M, Moser E, Le Picard S, Souied EH, Levezuel N. Quality of Life in Patients Suffering from Active Exudative Age-Related Macular Degeneration: The EQUADE Study. *Ophthalmologica.* 2015;234(3):151-9

⁸⁰ Finger RP. Visual impairment as a function of visual acuity in both eyes and its impact on patient reported preferences. *PLoS One.* 2013

⁸¹ Bertelmann T et al.: Vision-related quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes* 2016

⁸² Ramu J, Chatziralli I, Yang Y, Menon G, Bailey C, Eckstein M, Hykin P, Sivaprasad S. Health-related quality of life, visual function and treatment satisfaction following intravitreal dexamethasone implant for diabetic macular edema. *Patient Preference Adherence.* 2017 Mar 17;11:579-586

Die mit der IVOM assoziierten Auswirkungen auf die Lebensqualität sind im IQWiG-Bericht zwar erwähnt, spielen aber in dessen Gesamtbewertung eine untergeordnete Rolle:

- **Schmerzen:** Unzweifelhaft sind IVOM mit **Schmerzen** sowohl bei der OP als auch danach verbunden, was dazu führt, dass sich zahlreiche Publikationen mit der Frage beschäftigen, welche Anästhesie-Methoden die bestmögliche Schmerzlinderung herbei führen können^{83,84,85}. Auch wenn die Schmerzen bei einem überwiegenden Teil der Patienten mild bis moderat sind⁸⁶, so ist doch eine erhebliche interindividuelle Schwankungsbreite zu konstatieren mit Werten bis zu 90 auf der VAS Skala⁸⁷. Zudem sind häufige IVOM mit einer Aggravierung des Problems verbunden⁸⁸. In konservativen Schätzungen muss berücksichtigt werden, dass im Rahmen der IVOM Verletzungen der Hornhautoberfläche auftreten können; solche einzelnen Nebenwirkungen (AEs) der IVOM, die unzweifelhaft mit Schmerzen verbunden sind, wurden vom IQWiG nicht für die eingeschlossenen Studien betrachtet.
- **Angst:** Nicht unerheblich ist auch die interindividuell unterschiedlich ausgeprägte mit der IVOM assoziierte **Angst**⁸⁹, die sich sowohl diffus, als auch konkret in Bezug auf das Auftreten von Endophthalmitis und möglichen Spätfolgen beziehen kann. Qualitative Analysen deuten darauf hin, dass mehr als die Hälfte der Patienten über Angst im Zusammenhang mit der IVOM berichtet⁹⁰. Die Aussicht auf eine Reduktion der Anzahl der vorzunehmenden Eingriffe und das Bemühen darum können daher auch die Bereitschaft zur Therapietreue steigern.

Einschränkung der Unabhängigkeit und Selbständigkeit: Neben Angst und Schmerzen müssen weitere Einschränkungen der Lebensqualität in Betracht gezogen werden; zu diesen gehören Einschränkung der Unabhängigkeit durch die Abhängigkeit von einer Begleitperson am Behandlungstag, Fahruntauglichkeit, sowie die persönlichen Aufwände, die mit Planung und Organisation, sowie bei jüngeren Patienten auch Ausfall am Arbeitsplatz einhergehen.

A-2.3.4 Fazit zur Bewertung des Nutzens

Der Stellenwert der OCT im Rahmen der therapeutischen Vorgehensweise zur Behandlung der AMD und des DMÖ liegt vor allem in Ermöglichung einer bedarfsgerechten Steuerung der besten verfügbaren Therapie dieser Erkrankungen. Eine solche Steuerung der IVOM-Therapie ist erforderlich, da die IVOM mittels Anti-VEGF Medikamenten und mittels Glukokortikoiden mit einem über die Dauer der Behandlung erheblich zunehmenden Schadenspotential einhergeht. Aus der durch den Einsatz der OCT erreichten Reduktion der Anzahl der IVOM kann ein patientenrelevanter Nutzen abgeleitet werden, da gleichzeitig hinsichtlich des Visusverlaufs keine relevante Unterlegenheit einer OCT-gesteuerten Therapie gegenüber einem starren Schema erkennbar ist. Um eine sichere Verlaufsbeurteilung auf der Basis der OCT vornehmen zu können, ist ebenfalls eine initiale Vergleichsaufnahme als Basisuntersuchung erforderlich. Für die Primärdiagnostik mittels OCT gibt es Anhaltspunkte für eine bessere Differentialdiagnostik und für eine gegenüber diagnostischen Alternativen überlegene Sensitivität. Der G-BA erkennt daher den Nutzen der OCT zur Primärdiagnostik und zur Therapiesteuerung bei der Behandlung der neovaskulären AMD und des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie an.

⁸³ Shiroma HF. Patient pain during intravitreal injections under topical anesthesia: a systematic review. *Int J Retina Vitreous*. 2017

⁸⁴ Davis MJ. Comparison of topical anesthetics for intravitreal injections: a randomized clinical trial. *Retina*. 2012

⁸⁵ Gambrell. Topical anesthesia for intravitreal injection. *Expert Opin. Drug Deliv*. 2012

⁸⁶ Shiroma HF. Patient pain during intravitreal injections under topical anesthesia: a systematic review. *Int J Retina Vitreous*. 2017

⁸⁷ Moisseiev E. Evaluation of pain during intravitreal Ozurdex injections vs intravitreal bevacizumab injections. *Eye (Lond)*. 2014

⁸⁸ Shiroma HF. Patient pain during intravitreal injections under topical anesthesia: a systematic review. *Int J Retina Vitreous*. 2017

⁸⁹ Boyle J Experiences of patients undergoing repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. *Psychol Health Med*. 2017

⁹⁰ Senra H. Experience of Anti-VEGF Treatment and Clinical Levels of Depression and Anxiety in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2017

A-2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

A-2.4.1 Relevanz der Erkrankung

Sowohl die AMD als auch das DMÖ im Rahmen einer diabetischen Retinopathie (DR) sind als chronische Erkrankung anzusehen, die dauerhaft nicht geheilt, sondern lediglich in ihrer Progredienz aufgehalten werden können. Beide Entitäten sind vaskuläre Erkrankungen der Netzhaut, die zu schwerem irreversiblen Sehverlust bis hin zur Erblindung führen können. Zusammen sind die AMD und die DR für etwa die Hälfte aller Erblindungen in Deutschland verantwortlich. Eine Behandlungsnotwendigkeit ist daher für beide Erkrankungen dauerhaft gegeben. Jenseits der Versorgung in der Akutphase ist das Therapieziel eine dauerhafte Stabilisierung des Befundes und somit der Erhalt der Sehfähigkeit. Die hierfür eingesetzte IVOM-Therapie kann dies in vielen Fällen gewährleisten, ist allerdings invasiv und mit den oben ausführlich diskutierten Einschränkungen, Schmerzen und Risiken verbunden. Vor diesem Hintergrund ist die Behandlungsnotwendigkeit im Verlaufe der Erkrankung kontinuierlich und sorgfältig zu überprüfen, um eine Übertherapie und damit die Inkaufnahme unnötiger Risiken zu vermeiden.

A-2.4.2 Diagnostische Alternativen:

Für die Diagnostik beider Erkrankungen stehen funktionelle und morphologische Untersuchungsverfahren zur Verfügung.

Als funktionelle Untersuchung kommt in erster Linie die Untersuchung des Visus in Betracht. Eine alleinige Therapiesteuerung durch den Visus-Verlauf führt in der Versorgungsrealität zu einer Untertherapie mit schlechteren Visus-Ergebnissen⁹¹. Sie wird als unzureichend angesehen, da die funktionellen Ausfälle erst zu einem späteren Zeitpunkt nachweisbar sind – wohingegen die in der OCT sichtbaren Rezidive der Sehverschlechterung vorausgehen. Zum Zeitpunkt einer rein Visus-basierten Diagnosestellung sind die Schäden teilweise bereits irreversibel.

Für die morphologische Untersuchung der Netzhaut zur IVOM-Erstindikation ist als Referenzstandard in erster Linie die FAG zu nennen. Im direkten Vergleich der diagnostischen Methoden besteht ein Problem darin, dass die FAG deshalb nicht als Referenzstandard für die OCT-Bewertung verwendet werden kann, da sie andere Strukturen mit einer völlig anderen Methodik darstellt, und andere Aspekte der Erkrankung zeigt. Die Aussagekraft der FAG bei der nAMD nimmt mit den zunehmenden Veränderungen (Fibrose, Narben, Fensterdefekte) im Krankheitsverlauf ab. Bei der Erstindikation liefert die FAG bei AMD und bei DMÖ wertvolle Zusatzinformationen, bei der Entscheidung über Weiter- oder Wiederbehandlung jedoch nur in Einzelfällen. Außerdem ist der Einsatz der FAG mit hoher Invasivität und gehäuften Auftreten unerwünschter, teils schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden.

Im Falle einer langjährig erforderlichen Therapie mittels IVOM soll entsprechend der Fachinformationen der zugelassenen Medikamente und der Empfehlungen der Leitlinien nicht an dem initial starren, monatlichen Therapieschema festgehalten werden. Üblicherweise wird eine bedarfsorientierte Vorgehensweise praktiziert, die die Risiken und Nebenwirkungen der Therapie in einem vertretbaren Rahmen halten soll. Um das Ziel einer bedarfsorientierten Therapie erreichen zu können, sind regelmäßige Kontrollen sowohl des funktionellen Status als auch der morphologischen Befunde notwendig. Zur Indikationsstellung für weitere IVOM bei bedarfsabhängiger Therapie erfolgen bei der nAMD und dem DMÖ die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus), die stereoskopische Fundusuntersuchung und die optische Kohärenztomografie (OCT) und teilweise die Prüfung auf Metamorphopsien, sowie bei bestimmten Konstellationen die Fluoreszeinangiographie.

In nationalen und internationalen Leitlinien, Stellungnahmen und Reviews sowie in allen großen IVOM-Studien wird die OCT wie auch bei der Erstindikationsstellung als Instrument für die

⁹¹ Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Therapie der diabetischen Makulopathie, Stand April 2013

Verlaufsbeurteilung bzw. Therapiesteuerung der nAMD und der DMÖ empfohlen bzw. eingesetzt.

A-2.4.3 Fazit zur Notwendigkeit:

Zusammenfassend erkennt der G-BA daher die hohe medizinische Notwendigkeit der OCT sowohl für die primäre Diagnostik als auch für die Therapiesteuerung für die Krankheitsbilder der nAMD und des DMÖ an.

A-2.5 Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode, sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden. Es wird angenommen, dass der Einsatz der OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ schon durch die geringere Anzahl intravitrealer Injektionen wirtschaftlich ist.

A-2.6 Gesamtabwägung

Bei der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und dem diabetischen Makulaödem im Rahmen einer diabetischen Retinopathie (DMÖ) handelt es sich um chronische Erkrankungen, die über mehrere Jahre hinweg einer regelmäßigen augenärztlichen Betreuung und Behandlung bedürfen.

Das primäre Ziel einer IVOM-Therapie mit VEGF-Inhibitoren oder (beim DMÖ) mit Glukokortikoiden besteht sowohl bei nAMD als auch beim DMÖ darin, die Behandlung möglichst frühzeitig, bei noch gut erhaltenem Sehvermögen zu beginnen und eine Stabilisierung zu erreichen, um somit eine weitere Krankheitsprogression zu verhindern. Gerade bei Patienten mit einem noch gut erhaltenen Visus stellt somit eine Visusverbesserung nicht das primäre Ziel dar. Eine Visusverbesserung kann aber bei Patienten mit ausgeprägtem Makulaödem mit dadurch beeinträchtigtem Visus und bei rechtzeitigem Therapiebeginn eintreten und ist dann von erheblicher Relevanz für betroffene Patienten.

Aufgrund der Nicht-Unterlegenheit eines OCT-basierten Therapieschemas zur Visusstabilisierung im Vergleich zu einer kontinuierlichen Behandlung in fixen Abständen, zur Senkung des durch die Invasivität einer IVOM bedingten kumulativen IVOM-assoziierten Endophthalmitisrisikos, sowie wegen des Fehlens geeigneter alternativer morphologischer Untersuchungsmethoden bei der Anwendung eines patientenindividuellen, bedarfsorientierten Therapieschemas mit der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen, kommt der G-BA in der Gesamtabwägung der vorliegenden Erkenntnisse zur Optischen Kohärenztomographie (OCT) bei der Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ) zu der Einschätzung, dass die Kriterien des § 135 Abs. 1 SGB V als erfüllt anzusehen sind.

A-2.7 Regelungen des Beschlusses

Zur Sicherstellung der Qualität der Leistungserbringung wird die Anwendung der Methode beschränkt auf Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde (Augenarzt/Augenärztin), wobei sich die Facharztbezeichnung nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer richtet und auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte miteinschließt, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen. Es handelt sich dabei um jene Leistungserbringer, die nachweisbar die für eine sichere Anwendung der Optischen Kohärenztomographie (OCT) bei der Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ) erforderlichen medizinischen Ausbildungsinhalte absolviert haben, und damit über die

entsprechende fachliche Expertise verfügen. Die OCT findet sich aus diesem Grunde bereits in der aktuellen (Muster-)Weiterbildungsordnung und wird ebenfalls Bestandteil der in Kürze fertig gestellten grundlegenden Überarbeitung sein.

A-3 Würdigung der Stellungnahmen

Vor der abschließenden Entscheidung des G-BA über die Änderung der Richtlinie vertragsärztliche Versorgung hat der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung am 26. April 2018 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5 (BÄK), 92 Abs. 7d Satz 1 1. Halbsatz (einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften) und 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V (maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller und betroffene Medizinproduktehersteller) mit einer Frist von 4 Wochen beschlossen. Darüber hinaus wurde die Deutsche Retinologische Gesellschaft in das Stellungnahmeverfahren einbezogen. Am 27. April 2018 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 25. Mai 2018 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am 23. August 2018 vom UA MB eine Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat die eingegangenen schriftlichen und die in der mündlichen Anhörung vorgetragene Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist in Kapitel D der Zusammenfassenden Dokumentation ausführlich dokumentiert. Die Zusammenfassende Dokumentation (Abschlussbericht) des Verfahrens ist auf der Internetseite des G-BA abrufbar.

Die schriftlich und mündlich vorgetragene Argumente der Stellungnehmer stützen den Beschlussinhalt. In den Tragenden Gründen erfolgte eine formale Klarstellung hinsichtlich der aus dem Bericht des IQWiG zitierten Textabschnitte.

Am Beschlussentwurf ergaben sich keine Änderungen.

A-4 Bürokratiekostenermittlung

Es wird davon ausgegangen, dass mit der Durchführung der OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ keine zusätzlichen Bürokratiekosten für Ärztinnen und Ärzte einhergehen.

A-5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
03.03.2015		Antrag des GKV-SV auf Überprüfung der optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
16.04.2015	G-BA	Aufnahme der Beratungen gemäß 1. Kapitel § 5 Abs. 1 Verfo Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
29.10.2015	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Beratungsinhalte um die Therapiesteuerung durch OCT bei intravitreal verabreichten Steroiden gemäß 2. Kapitel § 5 Satz 2 VerFO • Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 6 VerFO • Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 VerFO
02.11.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
27.04.2017		IQWiG-Abschlussbericht (Version 1.0) an G-BA
07.07.2017		IQWiG-Abschlussbericht (Version 1.1) an G-BA
24.08.2017	UA MB	Auftragsgemäße Abnahme (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kapitel § 8 Abs. 1 lit. b) Spiegelstrich 3 VerFO
26.04.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
23.08.2018	UA MB	Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
27.09.2018	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen und abschließende Beratung zur Vorbereitung der Beschlussfassung durch das Plenum
20.12.2018	G-BA	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zur optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ)
28.02.2019		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / <i>Auflage</i>
22.03.2019		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
23.03.2019		Inkrafttreten

A-6 Fazit

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerFO erkennt der G-BA den Nutzen der Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit gemäß § 135 Absatz 1 SGB V an. In der MVV-RL wird in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) die OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ) aufgenommen.

A-7 Beschluss

Veröffentlicht im BAnz am 22. März 2019 (BAnz AT 22.03.2019 B2)



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 22. März 2019
BAnz AT 22.03.2019 B2

Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):
Optische Kohärenztomographie (OCT)
zur Diagnostik und Therapiesteuerung
der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD)
und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ)**

Vom 20. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 18. Oktober 2018 (BAnz AT 16.01.2019 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Der Anlage I (Methoden, die als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) wird die folgende Nummer 29 angefügt:

„29. Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ)

§ 1

Beschreibung der Methode

Die Methode ist die Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ). Hierbei handelt es sich um ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, mit dem Netzhautstrukturen hochauflösend abgebildet werden können. Dabei wird ein Lichtstrahl auf die Netzhaut projiziert. Durch die Messung des reflektierten und gestreuten Lichts der verschiedenen Netzhautschichten erzeugt die OCT zwei- und dreidimensionale Aufnahmen, die eine objektive und quantitative Beurteilung der Netzhaut zulassen.

§ 2

Indikationsstellung

Die Optische Kohärenztomographie darf als Leistung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ).

§ 3

Eckpunkte der Qualitätssicherung

Die Methode darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde (Augenärztin/Augenarzt) durchgeführt werden.

Die in der Richtlinie verwendeten Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.“

II.

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

A-8 Anhang

A-8.1 Antrag auf Bewertung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V

Der Antrag auf Bewertung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V des GKV-SV ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

A-8.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

28/02/2019 11:16 030184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Ge gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 28. Februar 2019
AZ 213 - 21432 - 33

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20. Dezember 2018
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):
Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der
neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im
Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 20. Dezember 2018 über eine
Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6:
S-Bahn S1, S2, S3, S7:
Straßenbahn M 1

Oranienburger Tor
Friedrichstraße

A-8.3 Abbildung der Beschlussunterlagen der nicht vom Plenum angenommenen Position

A-8.3.1 Beschlussentwurf des GKV-SV über eine Änderung der MVV-RL: Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie

Entwurf GKV-SV, 17.09.2018

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie

Vom 20. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz 2006, S. 1523), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ B [Veröffentlichungsnummer]), wie folgt zu ändern:

- I. Der Anlage II (Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) wird folgende Nummer [Y] angefügt:
„[Y]. Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration und des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-8.3.2 Tragende Gründe des GKV-SV über eine Änderung der MVV-RL: Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie

Entwurf GKV-SV, 17.09.2018

Tragende Gründe



**zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):
Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie**

Vom 20. Dezember 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.1.1	Diagnostik.....	3
2.1.2	Behandlung	4
2.1.3	Methode	5
2.2	Bewertung des medizinischen Nutzens	5
2.2.1	Nutzenbewertung auf der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichtes	5
2.2.2	Bewertung durch den G-BA	9
2.3	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	14
2.3.1	Relevanz der medizinischen Problematik	14
2.3.2	Spontanverlauf der Erkrankung	14
2.3.3	Diagnostische oder therapeutische Alternativen	14
2.4	Bewertung des Potenzials.....	16
2.5	Bewertung der Wirtschaftlichkeit	17
2.6	Würdigung der Stellungnahmen.....	17
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Fazit	19

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische oder diagnostische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Das Verfahren zur Bewertung ist im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA geregelt. Mit Schreiben vom 3. März 2015 hat der Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) die Bewertung der optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beantragt. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. April 2015 den Antrag angenommen und das zugehörige Beratungsverfahren eingeleitet. In seiner Sitzung am 29. Oktober 2015 hat der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) eine Erweiterung der Beratungsinhalte um die Therapiesteuerung durch OCT bei intravitreal verabreichten Steroiden gemäß 2. Kap. § 5 S. 2 Verfo vorgenommen. Zudem hat der UA MB in selbiger Sitzung die Beauftragung des IQWiG gemäß § 139a Absatz 3 Nr. 1 SGB V zur Bewertung des Nutzens der OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ beschlossen und die Ankündigung des Bewertungsverfahrens veranlasst.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der optischen Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

2.1 Medizinischer Hintergrund¹

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und diabetische Retinopathie (DR) sind vaskuläre Erkrankungen der Netzhaut, die zu schwerem irreversiblen Sehverlust bis hin zur Erblindung führen können. In Deutschland steht die AMD an erster Stelle als Ursache für die Erblindung bei Personen über 60 Jahre². Die DR ist in vielen Industrieländern ein häufiger Grund für das Auftreten einer Erblindung im berufsfähigen Alter^{3,4}. Zusammen sind die AMD und DR für etwa die Hälfte aller Erblindungen in Deutschland verantwortlich².

Bei der AMD wird zwischen der trockenen und der feuchten Form unterschieden⁵. Charakteristisch für die trockene AMD ist der langsame Verlust der Sehkraft, der über Monate

¹ Die Darstellung in diesem Kapitel basiert auf der Darstellung des Abschnittes "Hintergrund" des IQWiG-Abschlussberichts. Es wurden jedoch Umstellungen und Veränderungen vorgenommen.

² Finger RP, Fimmers R, Holz FG, Scholl HP. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. Br J Ophthalmol 2011; 95(8): 1061-1067

³ Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet 2010; 376(9735): 124-136.

⁴ American Academy of Ophthalmology. Diabetic retinopathy [online]. 2014 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-2014>

⁵ Grehn F. Augenheilkunde. Berlin: Springer; 2012.

bis Jahre fortschreitet und zu einem flächigen Zelltod (geografische Atrophie, GA) des retinalen Pigmentepithels führen kann. Circa 10 bis 15 % der Patienten leiden an einer feuchten (neovaskulären) AMD (nAMD)⁶. Die nAMD ist durch die Neubildung poröser Blutgefäße im subretinalen Raum gekennzeichnet. Durch die undichte Gefäßwand treten Flüssigkeit und Blut aus, dabei wird insbesondere die Makula, das Netzhautzentrum, in dem sich der Bereich des schärfsten Sehens (Fovea) befindet, beschädigt. Folglich nimmt die Sehschärfe ab und es kann zu Verzerrungen (Metamorphopsien) oder Ausfällen im Gesichtsfeld (Skotomen) kommen⁵.

Etwa ein Drittel aller Menschen mit Diabetes sind von einer DR betroffen, die infolge eines erhöhten Blutzuckerspiegels auftritt³. Diese Erkrankung bleibt lange symptomlos. Erst später nimmt der Patient eine Verminderung der Sehfähigkeit wahr⁷. Im Verlauf der DR wird zwischen dem nicht proliferativen und dem proliferativen Stadium unterschieden⁸. Bei der nicht proliferativen DR treten Ausstülpungen (Mikroaneurysmen) der Blutgefäße und Blutungen in der Netzhaut auf⁹. Bei der proliferativen DR bilden sich neue, fragile Gefäße, die in die Netzhaut und den Glaskörper einwachsen und so zu einer Glaskörperblutung und Netzhautablösung führen können. Bei beiden Formen der DR kann die diabetische Makulopathie auftreten, eine durch Diabetes bedingte Erkrankung der Netzhautmitte. Eine Form der diabetischen Makulopathie ist das diabetische Makulaödem (DMÖ). Das Ödem in der Makula entsteht durch die erhöhte Permeabilität der Blutgefäße. Charakteristisch sind neben der Netzhautschwellung Lipidablagerungen (harte Exsudate). Es wird differenziert zwischen einem DMÖ mit und ohne Foveabeteiligung¹⁰.

2.1.1 Diagnostik

Die Diagnostik und Indikationsstellung bei der nAMD¹⁰ und dem DMÖ¹¹ erfolgen über die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus), Prüfung auf Metamorphopsien, die stereoskopische Fundusuntersuchung, die Fluoreszenzangiografie (FAG) und die optische Kohärenztomografie (OCT). Die FAG gilt dabei als diagnostische Standardmethode¹² für die

6 Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2008; 358(24): 2606-2617
7 Lang GK (Ed). Augenheilkunde. Stuttgart: Thieme; 2014.

8 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes; Langfassung; Version 1 [online]. 09.2015 [Zugriff: 09.02.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001b_S3_Netzhautkomplikationen_Typ-2-Diabetes_2015-09.pdf.

9 Im Rahmen des Stufenverfahrens wird angemerkt, die diabetische Retinopathie sei nicht ausschließlich als mikrovaskuläre Erkrankung zu verstehen. Auch neurodegenerative Pathomechanismen führten vor allem in frühen Stadien – selbst wenn noch keine Gefäß- oder Perfusionsveränderungen vorhanden sind - zu morphologischen Veränderungen der neurosensorischen Netzhaut. Dies seien am besten mit Hilfe der OCT zu erfassen, was für die Einschätzung der Visusprognose unter Therapie bei diabetischem Makulaödem relevant sei.

10 Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA: die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration; therapeutische Strategien [online]. 11.2014 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf.

11 Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme von DOG, Retinologische Gesellschaft und BVA: Therapie der diabetischen Makulopathie [online]. 04.2013 [Zugriff: 11.02.2016]. URL: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_zur_Therapie_der_diabetischen_Makulopathie_5.pdf

12 Im Rahmen des Stufenverfahrens wird angemerkt, die FAG stelle einen wichtigen Bestandteil der Basisdiagnostik dar. Die frühere Standardmethode habe immer aus einer Kombination der Untersuchungsverfahren unter Einschluss der Visusbestimmung und Funduskopie bestanden.

Erstdiagnose der nAMD^{13,14}, in der Leitlinie zur DMÖ findet neben der FAG und anderen Untersuchungsmethoden auch die OCT Erwähnung¹⁵. Bei der FAG wird dem Patienten fluoreszierender Farbstoff intravenös verabreicht. Mit einer Funduskamera wird das Einströmen des Farbstoffs in die Netzhaut- und Aderhautgefäße dokumentiert. Dabei kann beobachtet werden, an welchen Stellen Farbstoff aus den Gefäßen der Netzhaut in das umliegende Gewebe austritt⁵.

2.1.2 Behandlung

Für die medikamentöse Behandlung der nAMD und des DMÖ stehen sowohl Antagonisten der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) als auch - lediglich für die DMÖ - Kortikosteroidpräparate zur Verfügung. Beide Medikamente werden durch eine intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM) verabreicht. Kortikosteroide haben eine anti-entzündliche und abschwellende Wirkung und führen zu einer Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke. Sie werden beim DMÖ eingesetzt¹⁶.

VEGF-Inhibitoren sind seit etwa dem Jahr 2006 der bedeutendste Ansatzpunkt in der Behandlung der nAMD^{13, 17, 18, 19, 20} und des DMÖ mit fovealer Beteiligung⁴. VEGF-Inhibitoren²¹ hemmen die krankhafte Gefäßneubildung²² und kommen bei der Behandlung der nAMD und des DMÖ zur Anwendung. Die Therapie mit VEGF-Inhibitoren kann kontinuierlich oder bedarfsabhängig durchgeführt werden^{10,11}. Innerhalb des kontinuierlichen Behandlungsschemas erhält der Patient in fixen Abständen (in der Regel in monatlichen Intervallen) eine Injektion^{23,24,25}. Die Behandlung nach Bedarf sieht vor, dass meist nach einer Initialtherapie mit 3 (nAMD) oder 4 (DMÖ) Injektionen mit monatlichem Abstand die Wiederbehandlung in Abhängigkeit von morphologischen und anderen Kriterien erfolgt.

13 Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98(9): 1144-1167.

14 Mowatt G, Hernandez R, Castillo M, Lois N, Elders A, Fraser C et al. Optical coherence tomography for the diagnosis, monitoring and guiding of treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014; 18(69): 1-254.

15 NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes. 2. Auflage, Version 1. Abschnitt 3, S. 19 ff.

16 Kollias AN, Ulbig MW. Diabetische Retinopathie. *Dtsch Arztebl International* 2010; 107(5): 75-84.

17 Pron G. Optical coherence tomography monitoring strategies for A-VEGF-treated age-related macular degeneration: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2014; 14(10): 1-64.

18 Castillo MM, Mowatt G, Elders A, Lois N, Fraser C, Hernandez R et al. Optical coherence tomography for the monitoring of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Ophthalmology* 2015; 122(2): 399-406.

19 Mitchell P, Foran S. Anti-VEGF-Therapie der AMD: Ergebnisse und Leitlinien. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (Ed). *Altersabhängige Makuladegeneration*. Berlin: Springer; 2011. S. 238-249.

20 American Academy of Ophthalmology Retina. Age-related macular degeneration [online]. 01.2015 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://www.aao.org/Assets/db935a77-1997-4d60-b850-71b7602f46e2/635582143853270000/age-related-macular-degeneration-ppp-pdf>.

21 Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird angemerkt, der klinisch wichtige Aspekt der Schrankenstörung bei nAMD und vor allem beim DMÖ sei hier nicht ausreichend berücksichtigt worden. VEGF sei ursprünglich als „Vascular Permeability Factor“ bezeichnet worden, da er vor dem Wachstum von Gefäßen zu einer Hyperpermeabilität der Gefäßwand führen könne. Im Bereich der Netzhaut betraf dies vor allem die innere Blut-Retina-Schranke mit der Folge eines Ödems. Schrankenstörungen und deren Verlauf unter Therapie seien mit Hilfe der FAG lediglich qualitativ nachweisbar, quantitativ jedoch nur mit Hilfe der OCT zu erfassen.

22 Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (8): CD005139.

23 Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1432-1444.

24 Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116(1): 57-65 e55.

25 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419-1431.

Hierbei werden verschiedene Vorgehensweisen erwogen bzw. in der Versorgung angewendet. Eine Strategie ist, bei gleichbleibenden Kontrollintervallen befundabhängig zu injizieren (sogenanntes "Pro-re-nata"-Schema). Eine weitere Option ist, dass die Intervalle der Kontrolltermine, die mit einer Injektion zusammen erfolgen, in Abhängigkeit vom Befund verlängert oder wieder verkürzt werden („treat and extend“-Schema). Wird eine Verlaufskontrolle durchgeführt, so wird neben der Erfassung des bestkorrigierten Visus (d. h. die Sehfähigkeit ist bereits durch Sehhilfe bestmöglich korrigiert) eine Fundusuntersuchung und häufig auch eine OCT^{8,10} durchgeführt²⁶. Der Patient soll ergänzend eine Anleitung zur Selbstkontrolle seines Sehvermögens erhalten. Zwischen den Verlaufskontrollen kann der Betroffene zum Beispiel mithilfe des Amsler-Gitter-Tests²⁷ sein Sehvermögen eigenständig prüfen²⁸.

2.1.3 Methode

Die OCT ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, mit dem Netzhautstrukturen, ähnlich wie in einem histologischen Schnitt, hochauflösend abgebildet werden können. Dabei wird ein Lichtstrahl auf die Netzhaut projiziert. Durch die Messung des reflektierten und gestreuten Lichts der verschiedenen Netzhautschichten erzeugt die OCT zwei- und dreidimensionale Aufnahmen²⁹, die eine objektive und quantitative Beurteilung der Netzhaut zulassen. Mittels OCT können intra- und subretinale Strukturen wie zum Beispiel Flüssigkeitsansammlungen, Narbenprozesse und Veränderungen der Netzhautdicke beurteilt werden^{13, 30, 31}. In der Praxis kommen hauptsächlich 2 Arten von OCT-Geräten zur Anwendung: die Time-Domain OCT (TD-OCT, das ältere Verfahren) und die Spectral-Domain OCT (SD-OCT). Die SD-OCT stellt dabei eine technische Weiterentwicklung der TD-OCT dar. Durch die erhöhte Messgeschwindigkeit wird die Bildauflösung unter Anwendung der SD-OCT verbessert. Außerdem lässt sich auf den Aufnahmen der SD-OCT ein spezifisches anatomisches Areal auf der Netzhaut räumlich zuordnen, was insbesondere für die Verlaufskontrollen von Vorteil sein könnte^{30,17}. Ziel der Anwendung der OCT im Therapieverlauf ist eine Reduktion der Zahl der intravitrealen Injektionen, ohne Reduktion oder Verlust der Wirksamkeit der Therapie.

2.2 Bewertung des medizinischen Nutzens

2.2.1 Nutzenbewertung auf der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichtes

Die Nutzenbewertung basiert auf dem IQWiG-Abschlussbericht. Dieser formulierte auf der Grundlage der Beauftragung durch den G-BA drei Untersuchungsziele zur Nutzenbewertung der OCT jeweils für die nAMD und DMÖ (S. 3): 1. Bewertung des Nutzens bei der

26 Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird angemerkt, die OCT sei in der aktuellen Behandlungsrealität auch international fester Bestandteil der Diagnostik bei nAMD und dem DMÖ. Es gäbe keine Zulassungsstudie in den letzten Jahren zu diesen oder anderen Erkrankungen der zentralen Netzhaut, die mit anti-VEGF oder Kortikosteroiden behandelt werden, die ohne regelmäßige OCT-Verlaufskontrollen konzipiert worden wäre.

27 Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird angemerkt, der Amsler-Gitter-Selbsttest könne keine augenärztliche Verlaufskontrolle ersetzen. Die wenigen Hinweise auf die Erfassung von Symptomen durch den Amsler-Gitter-Selbsttest lieferten keine Evidenz für eine relevante Bedeutung im Rahmen der Therapiesteuerung. Die Veränderungen des Betroffenen seien bisher nicht quantifizierbar, der Test sei für eine Therapiesteuerung als subjektiver Parameter daher ungeeignet.

28 Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Altersabhängige Makuladegeneration AMD: Leitlinie Nr. 21 [online]. 30.10.2015 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://augeninfor.de/leit/leit21.pdf>.

29 Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. Prog Retin Eye Res 2008; 27(1): 45-88.

30 Medical Advisory Secretariat. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2009; 9(13): 1-22.

31 Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev 2015; (1): CD008081.

Erstdiagnostik sowie 2. Bewertung des Nutzens zur Therapiesteuerung und 3. Vergleich unterschiedlicher Verfahren der Therapiesteuerung untereinander.

Der IQWiG-Abschlussbericht gelangt unter Einbeziehung der relevanten und aussagesicheren Studien über die einzelnen Erkrankungen und OCT-Anwendungsfelder hinweg zu folgender Gesamtbewertung: "In der Gesamtschau über alle Endpunkte sind Nutzen und Schaden der OCT in der Erstdiagnostik und in der Therapiesteuerung fraglich. Bei Patienten mit nAMD kann unter einer OCT-gesteuerten Behandlung der Nutzen einer IVOM vermindert sein." (S. iv).

Aufgrund fehlender Studien zur Erstdiagnostik (1. Fragestellung) kann ein Nutzen der OCT hier nicht erkannt werden. Da ein Nutzen der OCT in Bezug auf die 2. Fragestellung nicht gesehen oder als fraglich bewertet wurde, erübrigte sich, nachvollziehbar, auch die Beantwortung der Frage, ob es Einsatzvarianten der OCT zur Therapiesteuerung gibt, die anderen Einsatzvarianten im Hinblick auf den Nutzen über- bzw. unterlegen sein könnten (3. Fragestellung).

In Bezug auf den Nutzen der Therapiesteuerung bei DMÖ (2. Fragestellung) wurden zwei multizentrische, randomisierte Studien der Bewertung zu Grunde gelegt (IQWiG-Abschlussbericht, S. 118 ff.). In einer der Studien wurde ein (monatlich) festes Anwendungsschema von Ranibizumab mit einem "Treat-and-Extend"-Schema (einschließlich OCT) über 24 Monate verglichen (TRES-DME), wobei jedoch bisher lediglich 12-Monats-Ergebnisse vorliegen. Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch bewertet. In einer weiteren Studie wurde ein (monatlich) festes Anwendungsschema von Dexamethason (Kortikosteroid) mit einem "pro-re-nata"-Schema (einschließlich OCT) über 12 Monate verglichen. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie wurde als niedrig bewertet.

Ob die OCT bei der Therapiesteuerung der nAMD (2. Fragestellung) nützlich ist, wurde auf der Grundlage von 4 hierzu vorliegenden multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studien (IQWiG-Abschlussbericht S. 64 ff.) bewertet. In 3 Studien wurde ein festes Anwendungsschema der anti-VEGF-Injektionen mit einem variablen³², OCT-abhängigen, Anwendungsschema verglichen. In einer Studie (OCTAVE-Studie) wurde ein Sehschärfe-abhängiges mit einem Sehschärfe- und zusätzlich OCT-abhängigem Anwendungsschema verglichen. Bei 3 Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Gesamtstudie als niedrig bewertet, bei einer Studie (TRES-AMD-Studie) als hoch.

Die Beobachtungszeiträume waren auf eine maximal 2-jährige Therapiedauer beschränkt. Es wurden Ergebnisse nach einem und nach 2 Jahren berichtet. In allen Studien kam als VEGF-Inhibitor entweder Bevacizumab oder Ranibizumab zum Einsatz. Die Studien untersuchten die Auswirkung der Anwendungsschemata auf die bestkorrigierte Sehschärfe als die den primären Endpunkt tragende Zielgröße. Teilweise wurden weitere Zielgrößen, die sich auf das Sehvermögen bezogen, ebenfalls erhoben. Zusätzlich wurden Zielgrößen wie Schmerzen, Fremdkörpergefühl und (andere) unerwünschte Ereignisse einbezogen. Außerdem wurde der in den Studien verwendete Endpunkt zur Injektions-Häufigkeit berichtet (als einzig zur Verfügung stehender Endpunkt zur Operationalisierung des "interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes").

Eine Übersicht über die in Bezug auf die einzelnen OCT-Anwendungsvarianten im Vergleich zu Anwendungsvarianten ohne OCT-Beteiligung erzielten Ergebnisse bietet die folgende Tabelle:

³² Auch in den "variablen" Anwendungsschemata wird i. d. R. zunächst für einen begrenzten Zeitraum/Eingangsphase unabhängig von therapiesteuernder Diagnostik der VEGF-Inhibitor injiziert.

Indikation Vergleich	Sehvermögen	Schmerzen	Fremdkörpergefühl	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
nAMD unvorbehandelt					
OCT versus monatliche Behandlung	↓	⇔	⇔	⇔	⇔
Sehschärfe + OCT versus Sehschärfe	⇔	(⇔)	-	⚡	⇔
nAMD vorbehandelt					
OCT versus monatliche Behandlung	⇔	-	-	-	-
DMÖ					
VEGF-Inhibitoren ^a	(⇔)	-	-	(⇔)	-
Kortikosteroide ^b	(⇔)	-	-	(⇔)	⇔
a: Art und Häufigkeit der Vorbehandlung unklar b: steroidnaive Patienten ↓ Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Prüfintervention ⚡: Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden der Prüfintervention (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis -: Keine Daten berichtet nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; DMÖ: diabetisches Makulaödem; OCT: optische Kohärenztomografie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor					

Abbildung 1: Übersicht über OCT-Anwendungsvarianten und patientenrelevante Endpunkte (Quelle: IQWiG-Abschlussbericht, S. 34)

Die Übersicht zeigt, dass in Bezug auf keinen patientenrelevanten Endpunkt eine Überlegenheit oder ein Nutzen der OCT-Steuerung erkennbar ist.

Im Folgenden werden relevante einzelne Ergebnisse dargestellt. Dies betrifft sowohl die in o. g. Abbildung dargestellten Ergebnisse zu Hinweisen bzw. Anhaltspunkten auf Schaden bzw. nicht realisierten Nutzen als auch die, in der obigen Abbildung nicht dargestellten, Ergebnisse zur Injektionshäufigkeit.

Insbesondere in Bezug auf die das primäre Therapieziel tragende Zielgröße zum Sehvermögen zeigt sich, dass hier ein Hinweis auf eine Unterlegenheit bzw. einen möglichen Schaden bzw. entgangenen Nutzen bei OCT-Steuerung bei "unvorbehandelten" Patientinnen und Patienten (d. h. Patientinnen und Patienten, die vom Beginn der Therapie an nachverfolgt wurden) vorliegt, wenn von einer (nach einer Eingangsphase) OCT-gesteuerten Therapie (anti-VEGF-Injektion) ausgegangen wird. Eine detaillierte Darstellung dieses Ergebnisses bietet folgende Metaanalyse:

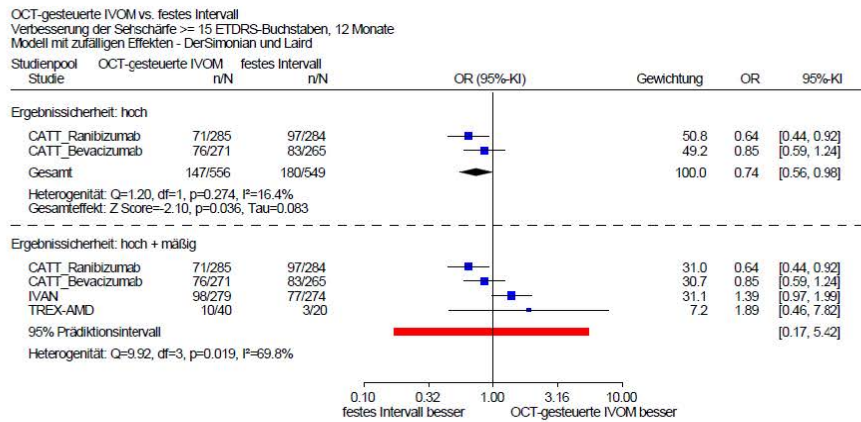


Abbildung 2: OCT-gesteuerte Anwendung vs. Anwendung der VEGF-Inhibitoren-Injektion in einem festen Intervall bei unvorbehandelten Patienten mit nAMD (Ergebnisse nach 12 Monaten, Verbesserung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (Quelle: IQWiG-Abschlussbericht, Abbildung 3, S. 79)

Eine meta-analytische Zusammenfassung aller Studien zur Beurteilung, ob ein festes Anwendungsschema oder eine mit Hilfe der OCT-Ergebnisse gesteuerte Therapie bessere Ergebnisse erbringt, war aufgrund der sehr hohen Heterogenität der Studienergebnisse nicht möglich.

Daher wurden im vorliegenden Fall zur Bewertung insbesondere die Studien herangezogen, bei denen in Bezug auf den jeweiligen Endpunkt von hoher Ergebnissicherheit auszugehen ist. Auf dieser Grundlage zeigt sich aufgrund der Ergebnisse der CATT-Studie nach einem Jahr der Hinweis einer erheblich geringeren Anzahl an Patienten (OR 0,74 [95%-Konfidenzintervall 0,56-0,98]), die eine relevante Verbesserung ihrer Sehschärfe erleben, wenn die Therapie mit Hilfe von OCT-Ergebnissen gesteuert wird.

In der Studie, die ein Sehschärfe-abhängiges mit einem Sehschärfe- und zusätzlich OCT-abhängigem Anwendungsschema verglichen hatte (OCTAVE-Studie), zeigte sich in der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) eine Tendenz und ein Anhaltspunkt zu ungünstigeren Ergebnissen, wenn zusätzlich zur Sehschärfe auch OCT-Befunde zur Therapiesteuerung genutzt wurden (OR 1,57 95%-Konfidenzintervall [0,96; 2,56]; IQWiG-Abschlussbericht Tabelle 46, S. 112)³³. Aufgrund des vorzeitigen Studienendes lagen jedoch nicht für alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer Ergebnisse zu allen Beobachtungszeitpunkten vor. Sowohl die Ergebnisse der OCTAVE-Studie selbst als auch der Endpunkt zur SUE wurden jedoch als mit lediglich geringem Verzerrungspotenzial behaftet bewertet³⁴.

Die Injektionshäufigkeit war in allen drei Studien, die eine OCT-gesteuertes- mit einem festen Anwendungsschema bei nAMD verglichen, signifikant geringer unter OCT-Steuerung. Im festen Anwendungsschema wurden sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten die jeweils erwartbaren Zahlen von Injektionen beobachtet, im OCT-gesteuerten Anwendungsschema hingegen 7-10 Injektionen nach 12 Monaten und 13-14 Injektionen nach 24 Monaten (IQWiG-Abschlussbericht S. 104 Tabelle 39). Im Vergleich einer Sehschärfe-gesteuerten mit einer zusätzlich zur Sehschärfe OCT-gesteuerten Anwendung (OCTAVE-Studie) wurden keine signifikanten Unterschiede der Injektionshäufigkeiten zwischen den Anwendungsschemata

33 In einer Stellungnahme wurde nachvollziehbar darauf hingewiesen, dass die in der OCTAVE-Studie aufgeführten schweren unerwünschten Ereignisse nicht als Nebenwirkung der OCT-Untersuchung interpretiert werden dürften. Dies sei nicht nachvollziehbar, da beide Studiengruppen eine OCT-Untersuchung erhielten.
 34 Darlegungen zum Einfluss des Studienabbruchs der OCTAVE-Studie und dessen Einfluss auf die Ergebnisse und deren Verwendbarkeit sind im IQWiG-Abschlussbericht auf S. 107 sowie auf den Seiten 142 f. dargestellt.

bzw. deren Steuerung beobachtet (s. IQWiG-Abschlussbericht, S. 116). Bei der DMÖ war die Injektionshäufigkeit (VEGF-Hemmer) bei Anwendung eines "Treat-and-Extend"-Schema mit Hilfe der OCT signifikant geringer als bei einem festen Anwendungsschema (s. IQWiG-Abschlussbericht, S. 127). Auch bei Anwendung eines "pro-re-nata"-Schema zur Steuerung der intravitrealen Injektion von Kortikosteroiden bei DMÖ mit Hilfe der OCT wurden signifikant geringere Injektionshäufigkeit beobachtet) als bei einem Injektionsschema mit festen Intervallen (s. IQWiG-Abschlussbericht, S. 133).

2.2.2 Bewertung durch den G-BA

Der G-BA geht von der Nutzenbewertung durch das IQWiG aus. Auf der Grundlage der dargestellten (vgl. Abschnitt 2.2.1) Ergebnisse ist ein Nutzen zunächst nicht erkennbar. Vielmehr liegen Hinweise bzw. Anhaltspunkte dafür vor, dass durch eine OCT-Steuerung alternativ zu einem festen Anwendungsschema oder einer Steuerung durch die Messung der Sehschärfe (jeweils bei VEGF-Injektionen zur Behandlung der nAMD) ein Schaden bzw. geringerer Nutzen für Patientinnen und Patienten resultiert, während beim Einsatz der OCT-gestützten Therapiesteuerung bei DMÖ nur wenige Erkenntnisse vorliegen. Diese sprechen ebenfalls nicht für einen Nutzen der OCT bei der Therapiesteuerung.

Patientenrelevante Zielgröße zur Sehschärfe

Die Ergebnisse zur Sehschärfe im Abschlussbericht des IQWiG basieren nachvollziehbar auf der jeweils individuell erzielten Verbesserung der Sehschärfe durch die Therapie. Zur vergleichenden Bewertung der OCT-Steuerung gegenüber einem Behandlungsschema ohne OCT-Einsatz wird dann jeweils der Anteil der Patienten herangezogen, der eine relevante Verbesserung erreichen konnte. Damit wird die Patientenrelevanz der Zielgröße sichergestellt. Es wird nachvollziehbar dargestellt, dass zumindest 7-8 Buchstaben mehr bzw. weniger erkannt werden müssen, um von einem klinischen bzw. patientenrelevanten Vor- bzw. Nachteil jeweils ausgehen zu können (IQWiG-Abschlussbericht S. 76 f.). Es ist daher nachvollziehbar, dass in der Nutzenbewertung insbesondere eine Operationalisierung der Sehschärfe in Bezug auf Veränderungen um mindestens 10 bzw. 15 Buchstaben ("Responderanalyse", abhängig von der Datenverfügbarkeit) zur Grundlage genommen wurde, da keine Daten zur Veränderungen um mindestens 7 oder 8 Buchstaben vorlagen.

Relevanz der Fragestellung zur Nichtunterlegenheit der OCT-Therapiesteuerung

Ein Nutzen der OCT-Steuerung ist insofern nicht nachgewiesen, als dass deren Überlegenheit gegenüber Vorgehensweisen in Bezug auf diese zentrale, patientenrelevante Zielgröße der anti-VEGF-Injektionstherapie offenkundig nicht vorliegt. Dies ist jedoch zugleich auch insofern nicht überraschend, als dass nicht erwartet werden konnte, dass die beobachtete Reduktion der Anzahl der Injektionen zu besseren Ergebnissen in Bezug auf die Sehschärfe führen würde. Es ist daher zusätzlich zu bewerten, ob zwar eine Unterlegenheit in Bezug auf die entscheidende Zielgröße zur Sehschärfe vorliegt, deren Ausmaß aber so gering ist, dass eventuelle Vorteile der reduzierten Zahl an Injektionen (s. im Folgenden zum Auftreten von Endophthalmitis, zur Frage der Entwicklung einer geographischen Atrophie sowie ggf. anderen Vorteile) überwiegen. In einem solchen Fall könnte ein Nutzen der OCT-Steuerung gegeben sein.

Um in Bezug auf die genannten relevanten Zielgrößen ("Responderanalysen") eine Gleichwertigkeit/Äquivalenz der OCT-Steuerung oder eine Nichtunterlegenheit gegenüber Vorgehensweisen ohne OCT nachzuweisen, wäre es zunächst erforderlich in Bezug auf das relevante Vergleichsmaß (hier die OR) eine Nichtunterlegenheitsschwelle festzulegen (z. B. eine OR von 0,9 bzw. 1/0,9). Dann könnte für das Ergebnis des beobachteten Effektes bewertet werden, ob dieses hinreichend nahe am "Nulleffekt" (OR = 1) liegt und dessen Konfidenzintervall die Nichtunterlegenheitsschwelle ausschließt, d. h. hinreichend sicher bewertet werden kann, dass der Effekt nicht zu sehr zu Ungunsten der Intervention ausfällt, deren Nicht-Unterlegenheit bewertet werden soll.

In der Regel wird eine solche Nichtunterlegenheitsschwelle prospektiv für eine durchzuführende Studie, d. h. unter grundsätzlicher Unsicherheit über das Ergebnis, definiert. In der vorliegenden Situation, bei bereits bekannten Ergebnissen, bereitet die Festlegung dagegen erhebliche Schwierigkeiten, da aufgrund der bereits bekannten Ergebnisse die Gefahr besteht, die Nichtunterlegenheitsschwelle ergebnisgesteuert festzulegen. Die retrospektive Festlegung einer bestimmten Nichtunterlegenheitsschwelle ist nur dann zu rechtfertigen, wenn diese unstrittig feststeht und nicht von den Ergebnissen der vorliegenden Studien beeinflusst ist. Dies trifft im vorliegenden Fall nicht zu, sodass es als nicht sinnvoll zu bewerten ist, eine bestimmte OR als Nichtunterlegenheitsschwelle festzulegen. Es ist vielmehr notwendig, die vorliegenden Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt zu bewerten, ob diese plausibel als Nichtunterlegenheit aufzufassen sind.

Frage der Nichtunterlegenheit der OCT-Steuerung der anti-VEGF-Therapie bei nAMD gegenüber einem festen Anwendungsschema

In Bezug auf die o. g. Ergebnisse zur Sehschärfe (Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) bei "unvorbehandelten" Patientinnen und Patienten (Behandlung in den ersten 12 Monaten) mit anti-VEGF-Injektionen aufgrund einer nAMD ist für die OCT-Steuerung gegenüber einem festen Anwendungsschema bei einer OR 0,74 [95%-Konfidenzintervall 0,56-0,98] nicht von einer Nicht-Unterlegenheit auszugehen: Es ist nicht auszuschließen und muss auch erwartet werden, dass die Ergebnisse unter OCT-Steuerung erheblich schlechter ausfallen.

Die Ergebnisse zu "unvorbehandelten" Patientinnen und Patienten (Behandlung über 24 Monate) erlauben aufgrund erheblicher Heterogenität nicht die Ermittlung eines gemeinsamen Schätzers für die OR (s. IQWiG-Abschlussbericht, S. 80, Abbildung 4). Schon vor diesem Hintergrund kann eine Nichtunterlegenheit hier nicht angenommen werden. Zudem sind die Ergebnisse numerisch ungünstig für die OCT und die oberen bzw. unteren Grenzen der Konfidenzintervalle der einzelnen OR aus den beiden CATT-Strata (Ranibizumab und Bevacizumab) sowie der IVAN-Studie reichen von 0,34 bis 1,41 (kleinere Werte signalisieren ungünstigere Ergebnisse für die OCT-Steuerung).

Bei "vorbehandelten" Patientinnen und Patienten (Behandlung beginnend 12 Monate nach Behandlungsbeginn bis zu 24 Monaten) sind die Ergebnisse (der beiden Strata der CATT-Studie) ebenfalls zu heterogen, um einen gemeinsamen Schätzer der OR zu ermitteln (s. IQWiG-Abschlussbericht, S. 82, Abbildung 5). Die Ergebnisse sind hier in dem Stratum, das mit Ranibizumab behandelt wurden numerisch günstiger für die OCT-Steuerung, in der Gruppe die mit Bevacizumab behandelt wurde numerisch ungünstiger für die OCT-Steuerung. Die oberen bzw. unteren Grenzen der Konfidenzintervalle der OR reichen von 5,71 bis 0,05 (kleinere Werte signalisieren ungünstigere Ergebnisse für die OCT-Steuerung), sodass eine relevante Unterlegenheit der OCT-Steuerung auch hier nicht ausgeschlossen werden kann und jedenfalls keine Nicht-Unterlegenheit oder Äquivalenz abgeleitet werden kann.

Frage der Nichtunterlegenheit der zusätzlichen OCT-Steuerung der anti-VEGF-Therapie bei nAMD gegenüber einer Sehschärfe gesteuerten Therapie

Bei zusätzlicher Anwendung der OCT über eine Sehschärfesteuerung in beiden Studiengruppen hinaus resultiert in Bezug auf die relevante Zielgröße (Verbesserung von ≥ 10 ETDRS-Buchstaben) eine OR von 1,57 (95%-Konfidenzintervall 0,99-2,48; größere Werte günstig für die OCT-Steuerung), die das Ergebnis einer Studie (OCTAVE-Studie) ist (vgl. IQWiG-Abschlussbericht, S. 108, Tabelle 42). Hier ist von einer Nichtunterlegenheit der zusätzlichen OCT-Therapiesteuerung auszugehen. Zugleich ist jedoch zu berücksichtigen dass bei dieser Anwendungsform der OCT, im Unterschied zur Anwendung im Vergleich zu festen Anwendungsschemata, die Anzahl der Injektionen unter zusätzlicher OCT-Steuerung auch nicht reduziert wird, sondern numerisch (jedoch nicht signifikant) höher ausfällt³⁵, als wenn die Therapie lediglich durch die Sehschärfe gesteuert wird (Mittelwertunterschied 0,30

³⁵ Andere Ergebnisse werden hier tendenziell bestätigt: Eine tendenziell höhere Zahl von Injektionen führt auch zu tendenziell besseren Ergebnissen zur Sehschärfe.

[95%-Konfidenzintervall -0,13;0,73], vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 116, Tabelle 51). Damit entfällt die oben dargestellte Begründung (die Reduktion der Injektionen), weshalb Ergebnisse zu Nichtunterlegenheit ausreichen könnten, um von einem Nutzen ausgehen zu können.

Frage der Nichtunterlegenheit der OCT-Steuerung bei DMÖ

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Zielgröße zur Sehschärfe (Verbesserung von ≥ 10 ETDRS-Buchstaben) beim Vergleich eines auf OCT-Steuerung basierten "Treat-and-Extend"-Behandlungsschemas gegenüber einem festen Anwendungsschema resultieren in einer OR von 0,96 (95%-Konfidenzintervall 0,38-2,42; kleine Werte günstig für ein festes Anwendungsschema, vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 124, Tabelle 58) und basieren auf einer Studie (TRES-DME). Die Breite des Konfidenzintervalles führt nicht zur Anerkennung einer nachgewiesenen Nichtunterlegenheit einer OCT-Therapiesteuerung, da erheblich schlechtere Ergebnisse unter OCT-Steuerung nicht ausgeschlossen werden können.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Zielgröße zur Sehschärfe (Verbesserung von ≥ 10 ETDRS-Buchstaben) beim Vergleich eines auf OCT-Steuerung basierten "Pro-re-Nata"-Schemas gegenüber einem festen Behandlungsschema resultieren in einer OR von 1,22 (95%-Konfidenzintervall 0,43-3,33; vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 129, Tabelle 64). Auch hier ist aufgrund der Breite des Konfidenzintervalles die Nichtunterlegenheit einer OCT-Therapiesteuerung nicht als nachgewiesen anzusehen.

Andere Operationalisierung der Sehschärfe und deren Relevanz

In den der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien wurden z. T. andere Kriterien der Nichtunterlegenheit verwendet, als die oben dargestellten. Dabei handelte es sich um Kriterien für die Zielgröße der Anzahl der gelesenen ETDRS-Buchstaben als Mittelwerte von Patientinnen und Patienten in Studiengruppen, Strata oder Vergleichsarmen. So wurde z. B. in der CATT-Studie sowohl für den Vergleich zwischen Bevacizumab mit Ranibizumab als auch für den Vergleich eines festen mit einem OCT-gesteuerten Anwendungsschema dann jeweils von einer Nichtunterlegenheit ausgegangen, wenn das Konfidenzintervall für den geschätzten Effekt die Schwelle des Gruppenunterschieds von 5 ETDRS-Buchstaben nicht überschritt, in der IVAN-Studie wurde z. B. ein Mittelwertunterschied von 3-4 ETDRS-Buchstaben als Nichtunterlegenheitsschwelle verwendet. Eine zusätzliche Auswertung³⁶ der erreichten Mittelwertunterschiede zeigte Folgendes: Die OCT-Steuerung führt gegenüber einem festen Intervall im Mittel nach 12 Monaten ("unvorbehandelte Patienten") in Studien hoher Ergebnissicherheit, CATT-Studie) zu 1,87 [-3,58, -0,15]³⁷ weniger erkannten ETDRS-Buchstaben, nach 24 Monaten ("unvorbehandelte Patienten") zu 2,22 [-3,91, -0,52] (CATT-Studie, IVAN-Studie) weniger erkannten ETDRS-Buchstaben und nach 12 Monaten bei "vorbehandelten" Patienten zu 2,22 [-3,91;-0,52] weniger erkannten ETDRS-Buchstaben (jeweils zu Ungunsten der OCT gegenüber einem festen, monatlichen Behandlungsschema).

Abhängig von der gewählten Schwelle kann dann jeweils entweder auf Nichtunterlegenheit geschlossen werden (legt man z. B. 5 als Mittelwertdifferenz zu Grunde) oder nicht (legt man z. B. 3 als maßgebliche Mittelwertdifferenz zu Grunde). Dies ist jedoch für die Nutzenbewertung nicht relevant. Dazu ist zu berücksichtigen, dass die genannten Kriterien zu den Mittelwertdifferenzen nicht unmittelbar mit dem Kriterium vergleichbar sind, das zur intra-individuellen Veränderung durch eine Therapie als patientenrelevanter Unterschied in den o. a. ("Responder"-)Analysen verwendet wurde. Nur diese sind sicher patientenrelevant, wie durch das IQWiG dargelegt (s. IQWiG-Abschlussbericht S. 76 f. sowie oben), da sie eine in einer Erhebung geprüfte, wahrnehmbare Veränderungen (Verbesserung bzw. Verschlechterung) implizieren.

Für die Mittelwertdifferenz als Kriterium sind vergleichbar nachvollziehbare und belastbare Kriterien nicht angebar (es werden ja auch unterschiedliche Ausmaße etwa zwischen 3-5 Buchstaben jeweils in den Studien verwendet). Eine wesentliche systematische

³⁶ "Antworten des IQWiG auf die Fragen der AG OCT vom 22.06.2017"

³⁷ Jeweils 95%-Konfidenzintervalle in eckigen Klammern

Übersichtsarbeit zur Bewertung der VEGF-Inhibitor-Injektion benennt daher nachvollziehbar auch als ihre primäre Zielgröße eine Veränderung um mindestens 15 ETDRS-Buchstaben²², statt primär Mittelwertdifferenzen heranzuziehen. Die oben berichteten Ergebnisse zu "vorbehandelten" Patienten (d. h. nach einer Behandlung von 12 Monaten mit anti-VEGF-Injektionstherapie) bei nAMD machen ja auch deutlich, dass sich hinter einer relativ gering erscheinenden Mittelwertdifferenz substantielle Anteile an Patientinnen und Patienten verbergen können, denen eine sicher relevante Verbesserung entgeht, wenn die Therapie unter Bezug auf OCT-Steuerung reduziert wird. Im Ergebnis kann daher eine Aussage zu Mittelwertdifferenzen, die Unsicherheit in Bezug auf die Ergebnisse zur Nichtunterlegenheit zu den sicher relevanten Zielgrößen zur Sehschärfeverbesserung um 10 oder 15 ETDRS-Buchstaben nicht ausgleichen.

Risiko der geographischen Atrophie

Eine aktuelle wissenschaftliche Diskussion zu der Frage, ob eine langfristige, intensive anti-VEGF-Injektionstherapie auch bisher nicht bekannte Risiken der Entwicklung einer geographischen Atrophie, die ansonsten als Erscheinungsform der trockenen AMD anzusehen ist (vgl. Abschnitt 2.1), im Sinne einer Übertherapie birgt, führt hier nicht zu entscheidend anderen Ergebnissen. Die Hinweise auf das Risiko für die Entstehung einer GA resultieren auf Ergebnissen von Tierversuchstudien, unkontrollierten Studien und explorativen post-hoc-Analysen u. a. auch der eingeschlossenen CATT-Studie^{38,39}. In Bezug auf die CATT-Studie wurde dabei in einer Regressionsanalyse eine höhere Rate von GA nach 2 Jahren in den Gruppen mit monatlicher Behandlung beobachtet (u. a. jedoch auch z. B. eine erhöhte Rate unter Behandlung mit Ranibizumab gegenüber Bevacizumab)³⁹. Insgesamt wird aus den vorliegenden Ergebnissen in der aktuellen Literatur die Forschungsfrage abgeleitet, ob die bisher verwendeten Kriterien zur Injektionstherapie generell einer Veränderung bedürfen³⁸. Bei den Analysen handelt es sich auch nicht um eine Darstellung einer definierten Zielgröße der CATT-Studie, sondern um Auswertungen vorliegender Bildgebungsbefunde von Studienteilnehmern. Bei der hierbei verwendeten Definition⁴⁰ einer im Laufe der Studie entwickelten GA handelt es sich auch nicht um eine unmittelbar patientenrelevante Zielgröße, sondern um morphologische Befunde. Deren unmittelbare Patientenrelevanz ist ggf. über (verschiedene) Formen der Visusverschlechterung zu ermitteln, die ja Gegenstand der Nutzenbewertung waren, wie oben dargestellt.

Frage des Risikos der Infektion nach Injektion (Endophthalmitis)

Ein Nutzen der OCT könnte, wie oben bereits dargestellt, somit allenfalls daraus resultieren, dass die anti-VEGF-Injektionen selbst im Hinblick auf deren Anzahl und Ausmaß zu einem patientenrelevanten Schaden führen – über die bereits umfassende Auswertung der Zielgrößen im IQWiG-Abschlussbericht zu unerwünschten Wirkungen, Schmerzen, Fremdkörpergefühl und Lebensqualitätseinflüssen hinaus. Eine höhere oder geringere Anzahl von anti-VEGF-Injektionen alleine kann die Hinweise auf eine Unterlegenheit sowie die Unsicherheiten in Bezug auf die Nicht-Unterlegenheit alleine grundsätzlich nicht ausgleichen⁴¹. Um von einem Nutzen der OCT ausgehen zu können, müsste hinreichend sicher gezeigt werden können, dass Schäden durch die vermehrte Zahl von Injektionen in erheblicher Schwere erwartet werden müssten. Das Ausmaß müsste die Nachteile überwiegen, die von einer OCT-Steuerung aufgrund nicht gesicherter Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit und insbesondere den Anhaltspunkten bzw. Hinweisen auf entgangenen

38 Gemenetzi et al. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye* (2017) 31, 1-9

39 Grunwald et al. Risk of Geographic Atrophy in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2014 January ; 121(1): 150-161.

40 "The diagnosis of GA required the presence within the macular vascular arcades of ≥ 1 patches $\geq 250 \mu$ in longest linear dimension of partial or complete depigmentation in the CFP that had ≥ 1 of these additional characteristics: sharply demarcated borders seen in CFP and/or FA, visibility of underlying choroidal vessels, excavated or punched out appearance on stereoscopy of CFP or FA, or uniform hyperfluorescence bounded by sharp borders on late-phase angiography." (Grunwald et al. 2014)

41 Zur Frage der Relevanz häufig oder wenig häufig notwendiger Arztbesuche s. die Ausführungen zur Bewertung der Notwendigkeit

Nutzen bzw. Schaden (nicht realisierter Therapienutzen durch die VEGF-Inhibitoren) nicht ausgeschlossen bzw. erwartet werden können.

Dies ist jedoch in Bezug auf die Folgen der Injektion nicht der Fall. Insbesondere ist das Auftreten der gravierenden Komplikation einer Infektion nach einer Injektion (Endophthalmitis) selten (indikationsübergreifend etwa 0,021% entsprechend 2,1 Fällen pro 10 000 Injektionen⁴²) und kann durch die Einhaltung empfohlener adäquater Hygienemaßnahmen⁴³ wesentlich beeinflusst werden. Die fehlende Sicherheit in Bezug auf die Nichtunterlegenheit beim primären Therapieziel und die Hinweise auf eine Untertherapie werden somit schon aufgrund der Seltenheit des Auftretens dieser Komplikation – die insofern auch nicht mit einer unvermeidlichen, regelhaften Interventionsfolge gleichzusetzen ist – nicht aufgewogen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass, wie oben dargestellt, auch eine Steuerung der anti-VEGF-Injektionstherapie über den Visus oder eine andere Form der Therapiesteuerung in Frage kommt (vgl. Abschnitt 2.3.3). In der in Form der OCTAVE-Studien durchgeführten Therapie führt eine Visus-gesteuerte Therapie nicht zu einer höheren Zahl von Injektionen gegenüber einer Variante, in der zusätzlich mit Hilfe von OCT gesteuert wurde. Von anderen möglichen Formen der Therapiesteuerung, z. B. durch den Visus, muss auch keineswegs angenommen werden, dass diese zu einer gegenüber eine OCT-Steuerung höheren Zahl von Injektionen führen.

Arzneimitteltherapien für die Ergebnisse vorliegen

Zur Nutzenbewertung insgesamt ist ergänzend anzumerken, dass Ergebnisse zur OCT-gestützten Therapiesteuerung bei nAMD lediglich in Bezug auf die Therapie mit den Wirkstoffen Bevacizumab und Ranibizumab vorliegen und auf dem Vergleich zu einer festen monatlichen Anwendungsfrequenz beruhen (mit Ausnahme der OCTAVE-Studie). Es ist jedoch ebenfalls ein Arzneimittel (Eylea®) mit dem Wirkstoff Aflibercept seit einigen Jahren verfügbar, das auch in zwei-monatlicher Frequenz angewendet werden kann⁴⁴. Schon aufgrund der Tatsache, dass es sich um einen anderen Wirkstoff handelt, insbesondere aber auch aufgrund des erheblich anderen festen (zwei-monatlich gegenüber monatlich) möglichen Anwendungsschemas (jedenfalls im ersten Jahr der Therapie, ggf. nach einer einleitenden Phase intensiverer Therapie wie auch bei anderen Wirkstoffen) erscheint eine Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse zur Nutzenbewertung auf eine OCT-Steuerung der Arzneimitteltherapie mit intravitrealen Injektionen mit Hilfe von Aflibercept fraglich.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich, dass bei Untersuchung der OCT-basierten Steuerung einer Therapie mit den VEGF-Inhibitoren Bevacizumab und Ranibizumab im Rahmen ergebnissicherer Studien kein Nutzen für Patientinnen und Patienten resultierte und für andere Wirkstoffe und Anwendungsschemata (festes Anwendungsschema alle 8 Wochen) nicht beurteilt werden kann. Für die Primärdiagnostik stehen andere Verfahren zur Verfügung, die als Standard gelten können (vgl. Abschnitt 2.1.1). Die Funktion der OCT kann hier im Wesentlichen in der Erhebung eines Ausgangsbefundes bei Beginn einer intravitrealen Therapie der nAMD und der DMÖ und einer OCT-basierten Therapiesteuerung bestehen, die jedoch nicht benötigt wird.

In Bezug auf die Therapiesteuerung ist auch eine Gleichwertigkeit oder zumindest Nichtunterlegenheit für keine der Anwendungsvarianten der OCT gesichert, mit Ausnahme einer zusätzlichen Therapiesteuerung durch eine OCT, wenn eine Sehschärfesteuerung der Therapie angewandt wird. Hier kann zwar von Nichtunterlegenheit in Bezug auf die

42 Dossarps et al. Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Out-come. Am J Ophthalmol 2015;160(1):17-25.

43 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Endophthalmitis-Prophylaxe bei intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM) Stand September 2013 (<http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stand-Sep-2013-IVOM-topische-Antibiose.pdf> [Zugriff: 03.01.2018])

44 Eylea®-Produktinformationen (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf; Zugriff: 18.12.2017)

Sehschärfeergebnisse ausgegangen werden, wenn zusätzlich eine Steuerung durch OCT erfolgt. Da es dabei aber auch nicht zu einer Reduktion der Injektionen kommt und kein Vorteil einer zusätzlichen OCT-Steuerung nachgewiesen ist, wird damit auch kein Nutzen der OCT-Steuerung realisiert. Zudem zeigte sich hier eine Tendenz und ein Anhaltspunkt zu ungünstigeren Ergebnissen bei schweren unerwünschten Ereignissen (s. Abschnitt 2.2.1).

Insgesamt sind insbesondere die Anhaltspunkte und Hinweise auf einen entgangenen Nutzen bzw. Schaden durch die OCT-Steuerung nicht entkräftet und die unter OCT-Steuerung verminderte Zahl der Injektionen im Vergleich zu einem festen Anwendungsschema führt weder ihrer reinen Anzahl nach noch unter Berücksichtigung von möglichen Folgen von Injektionen zu einer anderen Bewertung.

2.3 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

2.3.1 Relevanz der medizinischen Problematik

Sowohl die nAMD als auch die DMÖ sind gravierende Erkrankungen, insbesondere aufgrund des Risikos schwerwiegender Beeinträchtigung des Sehvermögens bis hin zur Erblindung (vgl. Abschnitt 2.1).

2.3.2 Spontanverlauf der Erkrankung

Sowohl bei der nAMD als auch bei der DMÖ ist bei variablen individuellen Verläufen häufig eine zunehmende Visusminderung zu erwarten (vgl. Abschnitt 2.1) und es stehen effektive Therapien zur Verfügung (insbesondere die Injektion von VEGF-Inhibitoren, vgl. Abschnitt 2.1.2), sodass in der Regel eine Behandlungsnotwendigkeit zur Erreichung des Behandlungsziels einer Verbesserung oder bestmöglichen Erhaltung des Sehvermögens oder einer Verzögerung der Minderung des Sehvermögens durch die Erkrankung gegeben ist.

Die Notwendigkeit einer OCT-Diagnostik könnte dann gegeben sein, wenn die Anzahl der Injektionen reduziert werden könnte, ohne wesentliche Nachteile befürchten zu müssen. Bei der OCT ist dies jedoch weder bei nAMD noch bei DMÖ zu anzunehmen, da eine reduzierte Effektivität bei der Erreichung der Behandlungsziele erwartet werden muss oder nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann, wie in den Ergebnissen zur Nutzenbewertung dargestellt.

2.3.3 Diagnostische oder therapeutische Alternativen

Zur Diagnostik der nAMD und der DMÖ stehen zumindest die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus), die Prüfung auf Metamorphopsien und die stereoskopische Fundusuntersuchung sowie die Fluoreszenzangiografie (FAG) zur Verfügung (s. o. Abschnitt 2.1.1). Diese können auch zur Verlaufsbeobachtung und Therapiesteuerung eingesetzt werden, ohne dass hier eine explizite Bewertung des Nutzens dieser Verfahren erfolgen kann.

Es ist, jedenfalls in Bezug auf die nAMD, auch schon im Rahmen der Nutzenbewertung deutlich geworden, dass eine Therapiesteuerung alleine mit Hilfe des Sehschärfenbestimmung – mithin einer weder aufwändigen noch belastenden Diagnostik – möglich zu sein scheint. In der OCTAVE-Studie wurde darüber hinaus sogar ein Anhaltspunkt für eine ungünstigere Entwicklung des Krankheitsverlaufs gewonnen, wenn zusätzlich zur Sehschärfe noch eine OCT zur Bewertung der Notwendigkeit einer (weiteren) VEGF-Injektion herangezogen wurde.

Die Notwendigkeit einer Reduktion der Zahl der Injektionen, gleich mit welcher Verlaufssteuerung, kann sich durch eine reduzierte Belastung der Patientinnen und Patienten durch häufige Arztbesuche beziehen. Basierend auf den in den der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien ("pro re nata"-Schema) ist allerdings naturgemäß nicht mit einer reduzierten Anzahl von Arztbesuchen zu rechnen. Es wird ja ein Arztbesuch ohnehin notwendig, zumindest um die OCT-Untersuchung durchzuführen, auch wenn dann abhängig

von deren Ergebnis auf eine Injektion ggf. verzichtet wird⁴⁵. Es gibt hier also keine Grundlage für die Vermutung, mit Hilfe einer OCT-Steuerung ließe sich z. B. die Therapieadhärenz steigern.

Internationale, aggregierte Vergleiche zu den Anwendungshäufigkeiten von Injektionen, Sehschärfetestungen und OCT-Untersuchungen ergeben zumindest keinen Hinweis auf einen deutlichen Zusammenhang dieser Größen (auch wenn dieser Zusammenhang selbst auch noch keinen Kausalnachweis ermöglichte). Zwischen der Anzahl der Injektionen und der Anzahl der OCT-Tests zeigt sich allenfalls ein schwacher *positiver* Zusammenhang (also nicht in der erwarteten substitutiven Richtung). Zudem war, z. B., die Anzahl der OCT-Tests in Großbritannien im Rahmen der berichteten Erhebungen vergleichsweise hoch während sie in den Niederlanden vergleichsweise gering ist, bei nahezu gleicher Injektionshäufigkeit⁴⁶.

Dass Erleichterungen für Patientinnen und Patienten in Bezug auf die Durchführung der Therapie wünschenswert sind, kann nachvollzogen werden, insbesondere da es sich häufig um Menschen in einem hohen Lebensalter handelt, bei denen auch andere Erkrankungen nicht selten vorliegen und die damit in komplexere Versorgungsprozesse eingebunden sein dürften. Hier ergibt sich auch die zusätzliche Problematik einer ggf. sinnvollen Weiterführung der Therapie über den Zeitraum von 2 Jahren hinaus. Nur für den Zeitraum von bis zu 2 Jahren liegen zuverlässige Erkenntnisse zum Nutzen vor^{22,47}.

Die Problematik der Therapiesteuerung ist auch im Rahmen der Arzneimittel-Zulassung und -Bewertung deutlich geworden. Gegenwärtig sind zwei Arzneimittel zur intravitrealen Therapie zugelassen (@Lucentis/Ranibizumab, Eylea®/Aflibercept). In der EMA-Zulassungsdokumentation für das zuerst zugelassene Lucentis® (Ranibizumab)⁴⁸ wird (unter "Dosierung") folgendes Vorgehen beschrieben: "Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind.". Darauf folgend wird beschrieben, welche Verlaufsdagnostik und welche Abbruchkriterien der Behandlung ggf. zu beachten sind⁴⁹, wobei auch ein "Treat-and-Extend"-Schema diskutiert wird.

In der EMA-Zulassungsdokumentation für das später zugelassene @Eylea/Aflibercept⁴⁴ (bei nAMD) wird ausgeführt ("Dosierung"): "Die Behandlung mit Eylea wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist nicht notwendig. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea und basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund kann das Behandlungsintervall entsprechend einem "Treat and Extend" Dosierungsschema verlängert werden."⁵⁰

Wie bereits im Rahmen der Nutzenbewertung angemerkt, liegen zur Steuerung der Therapie mit Aflibercept mit Hilfe von OCT keine Erkenntnisse vor. In Bezug auf die Steuerung einer Behandlung erscheinen diese zumindest für die ersten 12 Monate der Therapie auch

45 Eine postulierte Zentralisierung derjenigen Praxen (vergleichsweise wenigen), die eine Injektion durchführen gegenüber der dezentralisierten Durchführung der OCT ändert diese Bewertung hier nicht: Zum einen können hier, beim Auseinanderfallen von Untersuchung und Injektion, zusätzliche Qualitätsprobleme entstehen. Zum anderen werden auch zusätzliche Aufwände für Patientinnen und Patienten (zwei Arztbesuche notwendig) gegeben sein.

46 Holz FG et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2015 Feb;99(2):220-6

47 Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, Agarwal A, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD011346. - Auch für die Anwendung der OCT liegen Ergebnisse für längere Zeiträume der Therapiesteuerung nicht vor, sodass hier auch eine Notwendigkeit nicht erkennbar ist, da schon eine Nutzenbewertung nicht möglich ist.

48 Lucentis®-Produktinformationen (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf; Zugriff: 18.12.2017)

49 Hier wird die OCT neben anderen diagnostischen Verfahren (Fluoreszenzangiografie, Visusbeurteilung) erwähnt, jedoch keine bindende Bestimmung oder Empfehlung für spezifische Verfahren formuliert.

50 Auch hier wird deutlich, dass keine Festlegung auf bestimmte diagnostische Verfahren erfolgt.

entbehrlich, da ein festes Anwendungsschema vorgesehen ist⁵¹. Eine Notwendigkeit der OCT-Steuerung der Therapie mit Eylea® ist hier nicht gegeben.

Es wird somit deutlich, dass sowohl diagnostische als auch therapeutische Alternativen bestehen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass schon gegenwärtig Eylea® wesentlich häufiger als Lucentis® angewandt wird (14 Mio. DDD gegenüber 7,3 Mio. DDD im Jahr 2016) sowie mit erheblich höherer Zunahme der Häufigkeit gegenüber 2015)⁵². Es ist zumindest denkbar, dass hierbei auch die (zumindest) im ersten Jahr, geringere, notwendige Injektionshäufigkeit eine Rolle spielt. Schließlich kann perspektivisch auch bedacht werden, dass sich ein weiteres Arzneimittel mit einem neuen anti-VEGF-Wirkstoff (Brolucizumab) in einer fortgeschrittenen Entwicklungsphase befindet. Zukünftig könnte dann ein fester, drei-monatiger Abstand zwischen Injektionen möglich sein und dabei auch eine Verbesserung der Therapieergebnisse durch einen insgesamt reduzierten Aufwand erhofft werden^{53,54}.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die OCT kein notwendiges diagnostisches Verfahren darstellt, da andere Verfahren zur Verfügung stehen, wesentliche Therapieentscheidungen nicht erkennbar durch die OCT getroffen oder positiv beeinflusst werden können. Insgesamt sieht es der G-BA als bedauerlich an, dass zur Steuerung der VEGF-Injektionstherapien in Bezug auf die Nutzung der unterschiedlichen diagnostischen Möglichkeiten im Zeitverlauf der Therapie bisher keine belastbareren Erkenntnisse vorliegen. Dies gilt insbesondere für die nachvollziehbaren "Treat-and-Extend"-Ansätze, die auch, wie beschrieben, in den Zulassungsdokumenten diskutiert werden.

2.4 Bewertung des Potenzials

Ist der Nutzen einer Methode noch⁵⁵ nicht hinreichend belegt, kann der G-BA unter Aussetzung seines Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung beschließen, wenn im Rahmen der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zu der Feststellung gelangt, dass die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet (§ 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V). Vorliegend kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Methode ein solches Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative nicht zukommt.

Es liegen bereits Studien hoher Erkenntnissicherheit vor, die im Ergebnis nicht zum einem Nutzenbeleg geführt haben. Der Begriff des Potenzials⁵⁶ impliziert eine spezifische zeitliche

51 Die Beschreibung in Bezug auf Lucentis®/Ranibizumab enthält keine Bestimmung zu einem festgelegten Schema in den ersten 12 Monaten, obwohl dies dem Vorgehen in den Zulassungsstudien (Phase III-Studien) entspricht. Dies hat auch bei der frühen Nutzenbewertung von Eylea® eine Rolle gespielt, da hier Lucentis®/Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden war (https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-50/2013-04-23_Wortprotokoll_Aflibercept.pdf; Zugriff: 18.12.2017)

52 Schwabe et al. Hg. Arzneimittelverordnungsreport 2017, S. 656 (Tab. 38.9). Springer, Heidelberg 2017.

53 Pressemitteilung Novartis vom 20. Juni 2017 (<https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-rth258-brolucizumab-demonstrates-robust-visual-gains-namd-patients>; Zugriff: 18.12.2017);

54 Dugel PU et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124(9):1296-1304.

55 Liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch keine ausreichenden Erkenntnisse zum Nutzen vor und ist dieser daher noch nicht belegt, kann ggf. erwartet und auch darauf hingewirkt werden, dass diese zu einem zukünftigen Zeitpunkt erreicht vorliegen. Da das Eintreten eines zukünftig fortgeschrittenen Erkenntnisstandes nicht erzwungen werden kann, ist es daher möglich, dass zu einem zukünftigen Zeitpunkt über den Nutzen entschieden werden muss, ohne dass ein fortgeschrittener Erkenntnisstand erreicht wurde. Der Nutzen muss dann als nicht belegt gelten, insofern sich die durch das "noch" ausgedrückte Erwartung nicht erfüllt hat und sich ein zeitlich gänzlich unbeschränktes Zuwarten auf nicht absehbare weitere Erkenntnisse verbietet.

56 Der Begriff der "Erforderlichkeit" der Behandlungsalternative kann nicht im Sinne einer "Notwendigkeit" verstanden werden, insofern diese einer separaten Bewertung unterliegt. Verstanden werden kann dieser in Hinblick auf eine Erwartung besserer Behandlung mit Hilfe der Methode, die rechtfertigen soll, dass die Möglichkeit der Inanspruchnahme auch solcher Methoden für GKV-Versicherte jedenfalls in bestimmten Konstellationen gegeben sein soll, auch wenn ein Nutzenbeleg nicht vorliegt.

Dynamik und eine Situation, in der Hinweise auf eine Verbesserung durch die Methode vorübergehend empirisch gestützt erwartet werden können, aber noch keine ausreichende Erkenntnissicherheit gegeben ist. Eine solche Situation liegt hier nicht vor. Die erzielten Ergebnisse sind im Hinblick auf eine Verbesserung weder als vielversprechend noch als nur vorläufig⁵⁷ zu bewerten.

Es kann auch nicht jede auch nach intensiver Erforschung noch bestehende Situation einer, auch gravierenden, Unsicherheit im Sinne etwa eines "verbleibenden" Potenzials verstanden werden, vielmehr ist dann eher von der Erlöschung des Potenzials auszugehen: Die Erwartung einer Verbesserung mit Hilfe der Methode hat sich nicht bestätigt, insofern der Nutzenbeleg nicht gelungen ist, aber aufgrund vorliegender Studien sehr wohl möglich gewesen wäre.

Betont sei jedoch ergänzend, dass dies keine Einschränkung im Hinblick auf eine grundsätzliche Ergebnisoffenheit medizinischer Wissenschaft darstellt. Die bisher bereits intensiv erforschte Methode, der die vorliegende Bewertung gilt und die eine diagnostische Technologie und eine Anwendungsform dieser Technologie bei den der vorliegenden Beratungen zugrunde liegenden Erkrankungen in spezifischer Form verbindet, hat jedoch keinen Nutzen und es verbleibt in Bezug auf diese auch kein Potenzial.

2.5 Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Die Anwendung der Methode ist unabhängig von mit deren Einsatz vermiedenen oder verbundenen Kosten unwirtschaftlich, da nicht von einem Nutzen ausgegangen werden kann.

2.6 Würdigung der Stellungnahmen

Vor der abschließenden Entscheidung des G-BA über die Änderung der Richtlinie vertragsärztliche Versorgung hat der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung am 26. April 2018 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5 (BÄK), 92 Abs. 7d Satz 1 1. Halbsatz (einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften) und 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V (maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller und betroffene Medizinproduktehersteller) mit einer Frist von 4 Wochen beschlossen. Darüber hinaus wurde die Deutsche Retinologische Gesellschaft in das Stellungnahmeverfahren einbezogen. Am 27. April 2018 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 25. Mai 2018 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am 23. August 2018 vom UA MB eine Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat die Stellungnahmen ausgewertet und in die Entscheidungen einbezogen.

Aufgrund der vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen des Beschlussentwurfs.

Das Stellungnahmeverfahren ist in Kapitel D der Zusammenfassenden Dokumentation ausführlich dokumentiert. Die Zusammenfassende Dokumentation (Abschlussbericht) des Verfahrens ist auf der Internetseite des G-BA abrufbar.

⁵⁷ Es ist weder zu erkennen noch zu erwarten, dass in absehbarer Zukunft Studien durchgeführt werden, die einen Nutzenbeleg der Methode ermöglichen. Wie oben bei der Bewertung der Notwendigkeit im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Alternativen dargelegt, würde die Methode zukünftig ggf. von nur noch geringer Bedeutung sein, insbesondere da die Injektionsintervalle mit neueren VEGF-Inhibitoren schon jetzt und zukünftig im noch höheren Maße verlängert werden und somit einer Therapiesteuerung eine verminderte Bedeutung zukommt. Auch eine ggf. durch den G-BA initiierte (Erprobungs-)Studie wäre von diesem Bedeutungsverlust betroffen und daher vermutlich auch nicht realisierbar.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
03.03.2015		Antrag des GKV-SV auf Überprüfung der optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
16.04.2015	G-BA	Aufnahme der Beratungen gemäß 1. Kapitel § 5 Abs. 1 VerFO Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
29.10.2015	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Beratungsinhalte um die Therapiesteuerung durch OCT bei intravitreal verabreichten Steroiden gemäß 2. Kapitel § 5 Satz 2 VerFO • Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 6 VerFO • Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 VerFO
02.11.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
27.04.2017		IQWiG-Abschlussbericht (Version 1.0) an G-BA
07.07.2017		IQWiG-Abschlussbericht (Version 1.1) an G-BA
24.08.2017	UA MB	Auftragsgemäße Abnahme (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kapitel § 8 Abs. 1 lit. b) Spiegelstrich 3 VerFO
26.04.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
23.08.2018	UA MB	Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
27.09.2018	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen und abschließende Beratung zur Vorbereitung der Beschlussfassung durch das Plenum

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
20.12.2018	G-BA	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zur optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ)
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
TT.MM.JJJJ	XY	<i>ggf. weitere Schritte gemäß VerfO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Absatz 1 SGB V des BMG ergeben</i>
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

5. Fazit

Ein Nutzen der Anwendung der OCT ist auf der Grundlage der durchgeführten Bewertung nicht erkennbar. Die lediglich geringere Zahl an Injektionen, die auch nur dann erreicht wird, wenn die OCT-Anwendung einer Anwendung eines festen Therapieschemas gegenübergestellt wird, wiegt die Beobachtung oder das Risiko einer Untertherapie in Bezug auf die zentrale Zielgröße der Therapie, der Sehfähigkeit bzw. Sehschärfe, nicht auf. In Bezug auf die gegenwärtig am häufigsten eingesetzte Arzneimitteltherapie (VEGF-Injektionen mit Eylea®/Aflibercept) liegen keine Ergebnisse zur OCT-basierten Therapiesteuerung vor. Alternative Diagnostik steht zur Verfügung und eine an der Sehfähigkeit bzw. an der Sehschärfe orientierte Anwendung der Therapie ist ebenfalls eine, möglicherweise sogar der OCT-Steuerung überlegene, Alternative, die nicht zu mehr Injektionen führt. Sofern das Ziel einer Vereinfachung der Therapieregime angestrebt wird, um damit eine höhere Therapieadhärenz zu erwirken ohne das zentrale Therapieziel zu gefährden, ist insgesamt von einer unbefriedigenden Erkenntnislage auszugehen. Besonders gilt dies auch im Hinblick auf einen über zwei Jahre hinausgehenden Zeitraum. Aktuelle Entwicklungen zeigen jedoch auch, dass durch neue Arzneimittel zukünftig eine weitere Verlängerung der Injektionsintervalle möglicherweise umsetzbar sein wird.

In der zusammenfassenden Bewertung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der Methode nicht belegt ist, sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist und keine medizinische Notwendigkeit für deren Anwendung vorliegt. Gemäß § 135 Abs. 1 SGB V kann die Methode daher nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden.

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Positionierungen (Position 1: GKV-SV; Position II: KBV, DKG, PatV) zur sektorenübergreifenden Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit dargestellt.

I Position GKV-SV (B-1 – B-6)

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Auf der Grundlage des Antrag zur Bewertung durch den GKV-Spitzenverband (s. Abschnitt A-7.1) vom 3. März 2015 wurde das Beratungsverfahren durch den G-BA mit Beschluss vom 16. April 2015 eingeleitet. Es wurden erste Einschätzungen eingeholt (vgl. Abschnitt B-14.1.2) und das IQWiG am 29. Oktober 2015 mit der Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes beauftragt (s. Abschnitt 0). Der IQWiG-Abschlussbericht vom 7. Juli 2017 (s. Abschnitt B-14.3) diente als Grundlage der Nutzenbewertung. Der G-BA hat die Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit durchgeführt, wie in den folgenden Abschnitten dargestellt.

B-2 Medizinische Grundlagen⁹²

B-2.1 Erkrankungen

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und diabetische Retinopathie (DR) sind vaskuläre Erkrankungen der Netzhaut, die zu schwerem irreversiblen Sehverlust bis hin zur Erblindung führen können. In Deutschland steht die AMD an erster Stelle als Ursache für die Erblindung bei Personen über 60 Jahre⁹³. Die DR ist in vielen Industrieländern ein häufiger Grund für das Auftreten einer Erblindung im berufsfähigen Alter^{94,95}. Zusammen sind die AMD und DR für etwa die Hälfte aller Erblindungen in Deutschland verantwortlich⁹³.

Bei der AMD wird zwischen der trockenen und der feuchten Form unterschieden⁹⁶. Charakteristisch für die trockene AMD ist der langsame Verlust der Sehkraft, der über Monate bis Jahre fortschreitet und zu einem flächigen Zelltod (geografische Atrophie, GA) des retinalen Pigmentepithels führen kann. Circa 10 bis 15 % der Patienten leiden an einer feuchten (neovaskulären) AMD (nAMD)⁹⁷. Die nAMD ist durch die Neubildung poröser Blutgefäße im subretinalen Raum gekennzeichnet. Durch die undichte Gefäßwand treten Flüssigkeit und Blut aus, dabei wird insbesondere die Makula, das Netzhautzentrum, in dem sich der Bereich des schärfsten Sehens (Fovea) befindet, beschädigt. Folglich nimmt die Sehschärfe ab und es kann zu Verzerrungen (Metamorphopsien) oder Ausfällen im Gesichtsfeld (Skotomen) kommen⁹⁶.

Etwa ein Drittel aller Menschen mit Diabetes sind von einer DR betroffen, die infolge eines erhöhten Blutzuckerspiegels auftritt⁹⁴. Diese Erkrankung bleibt lange symptomlos. Erst später

⁹² Die Darstellung in diesem Kapitel basiert auf der Darstellung des Abschnittes "Hintergrund" des IQWiG-Abschlussberichts (vgl. Abschnitt B-14.3). Es wurden jedoch Umstellungen und Veränderungen vorgenommen.

⁹³ Finger RP, Fimmers R, Holz FG, Scholl HP. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(8): 1061-1067

⁹⁴ Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735): 124-136.

⁹⁵ American Academy of Ophthalmology. Diabetic retinopathy [online]. 2014 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014>

⁹⁶ Grehn F. *Augenheilkunde*. Berlin: Springer; 2012.

⁹⁷ Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2606-2617

nimmt der Patient eine Verminderung der Sehfähigkeit wahr⁹⁸. Im Verlauf der DR wird zwischen dem nicht proliferativen und dem proliferativen Stadium unterschieden^{98,99}. Bei der nicht proliferativen DR treten Ausstülpungen (Mikroaneurysmen) der Blutgefäße und Blutungen in der Netzhaut auf¹⁰⁰. Bei der proliferativen DR bilden sich neue, fragile Gefäße, die in die Netzhaut und den Glaskörper einwachsen und so zu einer Glaskörperblutung und Netzhautablösung führen können. Bei beiden Formen der DR kann die diabetische Makulopathie auftreten, eine durch Diabetes bedingte Erkrankung der Netzhautmitte. Eine Form der diabetischen Makulopathie ist das diabetische Makulaödem (DMÖ). Das Ödem in der Makula entsteht durch die erhöhte Permeabilität der Blutgefäße. Charakteristisch sind neben der Netzhautschwellung Lipidablagerungen (harte Exsudate). Es wird differenziert zwischen einem DMÖ mit und ohne Foveabeteiligung¹⁰¹.

B-2.2 Diagnostik

Die Diagnostik und Indikationsstellung bei der nAMD¹⁰¹ und dem DMÖ¹⁰² erfolgen über die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus), Prüfung auf Metamorphopsien, die stereoskopische Fundusuntersuchung, die Fluoreszenzangiografie (FAG) und die optische Kohärenztomografie (OCT). Die FAG gilt dabei als diagnostische Standardmethode¹⁰³ für die Erstdiagnose der nAMD^{104,105}, in der Leitlinie zur DMÖ findet neben der FAG und anderen Untersuchungsmethoden auch die OCT Erwähnung¹⁰⁶. Bei der FAG wird dem Patienten fluoreszierender Farbstoff intravenös verabreicht. Mit einer Funduskamera wird das Einströmen des Farbstoffs in die Netzhaut- und Aderhautgefäße dokumentiert. Dabei kann beobachtet werden, an welchen Stellen Farbstoff aus den Gefäßen der Netzhaut in das umliegende Gewebe austritt⁹⁶.

B-2.3 Behandlung

Für die medikamentöse Behandlung der nAMD und des DMÖ stehen sowohl Antagonisten der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) als auch - lediglich für die DMÖ - Kortikosteroidpräparate zur Verfügung. Beide Medikamente werden durch eine intravi-

⁹⁸ Lang GK (Ed). Augenheilkunde. Stuttgart: Thieme; 2014.

⁹⁹ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes; Langfassung; Version 1 [online]. 09.2015 [Zugriff: 09.02.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001bl_S3_Netzhautkomplikationen_Typ-2-Diabetes_2015-09.pdf.

¹⁰⁰ Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird angemerkt, die diabetische Retinopathie sei nicht ausschließlich als mikrovaskuläre Erkrankung zu verstehen. Auch neurodegenerative Pathomechanismen führten vor allem in frühen Stadien – selbst wenn noch keine Gefäß- oder Perfusionsveränderungen vorhanden sind - zu morphologischen Veränderungen der neurosensorischen Netzhaut. Dies seien am besten mit Hilfe der OCT zu erfassen, was für die Einschätzung der Visusprognose unter Therapie bei diabetischem Makulaödem relevant sei.

¹⁰¹ Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA: die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration; therapeutische Strategien [online]. 11.2014 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf.

¹⁰² Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme von DOG, Retinologische Gesellschaft und BVA: Therapie der diabetischen Makulopathie [online]. 04.2013 [Zugriff: 11.02.2016]. URL: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_zur_Therapie_der_diabetischen_Makulopathie_5.pdf

¹⁰³ Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird angemerkt, die FAG stelle einen wichtigen Bestandteil der Basisdiagnostik dar. Die frühere Standardmethode habe immer aus einer Kombination der Untersuchungsverfahren unter Einschluss der Visusbestimmung und Funduskopie bestanden.

¹⁰⁴ Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol 2014; 98(9): 1144-1167.

¹⁰⁵ Mowatt G, Hernandez R, Castillo M, Lois N, Elders A, Fraser C et al. Optical coherence tomography for the diagnosis, monitoring and guiding of treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2014; 18(69): 1-254.

¹⁰⁶ NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes. 2. Auflage, Version 1. Abschnitt 3, S. 19 ff.

treale operative Medikamentengabe (IVOM) verabreicht. Kortikosteroide haben eine anti-entzündliche und abschwellende Wirkung und führen zu einer Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke. Sie werden beim DMÖ eingesetzt¹⁰⁷.

VEGF-Inhibitoren sind seit etwa dem Jahr 2006 der bedeutendste Ansatzpunkt in der Behandlung der nAMD^{104, 108, 109, 110, 111} und des DMÖ mit fovealer Beteiligung⁹⁵. VEGF-Inhibitoren¹¹² hemmen die krankhafte Gefäßneubildung¹¹³ und kommen bei der Behandlung der nAMD und des DMÖ zur Anwendung. Die Therapie mit VEGF-Inhibitoren kann kontinuierlich oder bedarfsabhängig durchgeführt werden^{101,102}. Innerhalb des kontinuierlichen Behandlungsschemas erhält der Patient in fixen Abständen (in der Regel in monatlichen Intervallen) eine Injektion^{114, 115, 116}. Die Behandlung nach Bedarf sieht vor, dass meist nach einer Initialtherapie mit 3 (nAMD) oder 4 (DMÖ) Injektionen mit monatlichem Abstand die Wiederbehandlung in Abhängigkeit von morphologischen und anderen Kriterien erfolgt.

Hierbei werden verschiedene Vorgehensweisen erwogen bzw. in der Versorgung angewendet. Eine Strategie ist, bei gleichbleibenden Kontrollintervallen befundabhängig zu injizieren (sogenanntes "Pro-re-nata"-Schema). Eine weitere Option ist, dass die Intervalle der Kontrolltermine, die mit einer Injektion zusammen erfolgen, in Abhängigkeit vom Befund verlängert oder wieder verkürzt werden („treat and extend“-Schema). Wird eine Verlaufskontrolle durchgeführt, so wird neben der Erfassung des bestkorrigierten Visus (d. h. die Sehfähigkeit ist bereits durch Sehhilfe bestmöglich korrigiert) eine Fundusuntersuchung und häufig auch eine OCT^{99,101} durchgeführt¹¹⁷. Der Patient soll ergänzend eine Anleitung zur Selbstkontrolle seines Sehvermögens erhalten. Zwischen den Verlaufskontrollen kann der Betroffene zum Beispiel mithilfe des Amsler-Gitter-Tests¹¹⁸ sein Sehvermögen eigenständig prüfen¹¹⁹.

¹⁰⁷ Kollias AN, Ulbig MW. Diabetische Retinopathie. Dtsch Arztebl International 2010; 107(5): 75-84.

¹⁰⁸ Pron G. Optical coherence tomography monitoring strategies for A-VEGF-treated age-related macular degeneration: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2014; 14(10): 1-64.

¹⁰⁹ Castillo MM, Mowatt G, Elders A, Lois N, Fraser C, Hernandez R et al. Optical coherence tomography for the monitoring of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. Ophthalmology 2015; 122(2): 399-406.

¹¹⁰ Mitchell P, Foran S. Anti-VEGF-Therapie der AMD: Ergebnisse und Leitlinien. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (Ed). Altersabhängige Makuladegeneration. Berlin: Springer; 2011. S. 238-249.

¹¹¹ American Academy of Ophthalmology Retina. Age-related macular degeneration [online]. 01.2015 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://www.aao.org/Assets/db935a77-1997-4d60-b850-71b7602f46e2/635582143853270000/age-related-macular-degeneration-ppp-pdf>.

¹¹² Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird angemerkt, der klinisch wichtige Aspekt der Schrankenstörung bei nAMD und vor allem beim DMÖ sei hier nicht ausreichend berücksichtigt worden. VEGF sei ursprünglich als „Vascular Permeability Factor“ bezeichnet worden, da er vor dem Wachstum von Gefäßen zu einer Hyperpermeabilität der Gefäßwand führen könne. Im Bereich der Netzhaut betraf dies vor allem die innere Blut-Retina-Schranke mit der Folge eines Ödems. Schrankenstörungen und deren Verlauf unter Therapie seien mit Hilfe der FAG lediglich qualitativ nachweisbar, quantitativ jedoch nur mit Hilfe der OCT zu erfassen.

¹¹³ Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev 2014; (8): CD005139.

¹¹⁴ Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355(14): 1432-1444.

¹¹⁵ Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology 2009; 116(1): 57-65 e55.

¹¹⁶ Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355(14): 1419-1431.

¹¹⁷ Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird angemerkt, die OCT sei der in der aktuellen Behandlungsrealität auch international fester Bestandteil der Diagnostik bei nAMD und dem DMÖ. Es gäbe keine Zulassungsstudie in den letzten Jahren zu diesen oder anderen Erkrankungen der zentralen Netzhaut, die mit anti-VEGF oder Kortikosteroiden behandelt werden, die ohne regelmäßige OCT-Verlaufskontrollen konzipiert worden wäre.

¹¹⁸ Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird angemerkt, der Amsler-Gitter-Selbsttest könne keine augenärztliche Verlaufskontrolle ersetzen. Die wenigen Hinweise auf die Erfassung von Symptomen durch den Amsler-Gitter-Selbsttest lieferten keine Evidenz für eine relevante Bedeutung im Rahmen der Therapiesteuerung. Die Veränderungen des Betroffenen seien bisher nicht quantifizierbar, der Test sei für eine Therapiesteuerung als subjektiver Parameter daher ungeeignet.

¹¹⁹ Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Altersabhängige Makuladegeneration AMD: Leitlinie Nr. 21 [online]. 30.10.2015 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://auge-ninfo.de/leit/leit21.pdf>.

B-2.4 Methode

Die OCT ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, mit dem Netzhautstrukturen, ähnlich wie in einem histologischen Schnitt, hochauflösend abgebildet werden können. Dabei wird ein Lichtstrahl auf die Netzhaut projiziert. Durch die Messung des reflektierten und gestreuten Lichts der verschiedenen Netzhautschichten erzeugt die OCT zwei- und dreidimensionale Aufnahmen¹²⁰, die eine objektive und quantitative Beurteilung der Netzhaut zulassen. Mittels OCT können intra- und subretinale Strukturen wie zum Beispiel Flüssigkeitsansammlungen, Narbenprozesse und Veränderungen der Netzhautdicke beurteilt werden^{104, 121, 122}. In der Praxis kommen hauptsächlich 2 Arten von OCT-Geräten zur Anwendung: das ältere Verfahren, die Time-Domain OCT (TD-OCT), und die Spectral-Domain OCT (SD-OCT). Die SD-OCT stellt dabei eine technische Weiterentwicklung der TD-OCT dar. Durch die erhöhte Messgeschwindigkeit wird die Bildauflösung unter Anwendung der SD-OCT verbessert. Außerdem lässt sich auf den Aufnahmen der SD-OCT ein spezifisches anatomisches Areal auf der Netzhaut räumlich zuordnen, was insbesondere für die Verlaufsuntersuchungen von Vorteil sein könnte^{121,108}. Ziel der Anwendung der OCT im Therapieverlauf ist eine Reduktion der Zahl der intravitrealen Injektionen, ohne Reduktion oder Verlust der Wirksamkeit der Therapie.

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

B-3.1 Nutzenbewertung auf der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichtes

Die Nutzenbewertung basiert auf dem IQWiG-Abschlussbericht (vgl. Abschnitt B-14.3). Dieser formulierte auf der Grundlage der Beauftragung durch den G-BA (vgl. Abschnitt B-14.2) drei Untersuchungsziele zur Nutzenbewertung der OCT jeweils für die nAMD und DMÖ (S. 3): 1. Bewertung des Nutzens bei der Erstdiagnostik sowie 2. Bewertung des Nutzens zur Therapiesteuerung und 3. Vergleich unterschiedlicher Verfahren der Therapiesteuerung untereinander.

Der IQWiG-Abschlussbericht gelangt unter Einbeziehung der relevanten und aussagesicheren Studien über die einzelnen Erkrankungen und OCT-Anwendungsfelder hinweg zu folgender Gesamtbewertung: "In der Gesamtschau über alle Endpunkte sind Nutzen und Schaden der OCT in der Erstdiagnostik und in der Therapiesteuerung fraglich. Bei Patienten mit nAMD kann unter einer OCT-gesteuerten Behandlung der Nutzen einer IVOM vermindert sein." (S. iv).

Aufgrund fehlender Studien zur Erstdiagnostik (1. Fragestellung) kann ein Nutzen der OCT hier nicht erkannt werden. Da ein Nutzen der OCT in Bezug auf die 2. Fragestellung nicht gesehen oder als fraglich bewertet wurde, erübrigte sich, nachvollziehbar, auch die Beantwortung der Frage, ob es Einsatzvarianten der OCT zur Therapiesteuerung gibt, die anderen Einsatzvarianten im Hinblick auf den Nutzen über- bzw. unterlegen sein könnten (3. Fragestellung).

In Bezug auf den Nutzen der Therapiesteuerung bei DMÖ (2. Fragestellung) wurden zwei multizentrische, randomisierte Studien der Bewertung zu Grunde gelegt (IQWiG-Abschlussbericht, S. 118 ff.). In einer der Studien wurde ein (monatlich) festes Anwendungsschema von Ranibizumab mit einem "Treat-and-Extend"-Schema (einschließlich OCT) über 24 Monate verglichen (TREX-DME), wobei jedoch bisher lediglich 12-Monats-Ergebnisse vorliegen. Das Verzerzungspotenzial wurde als hoch bewertet. In einer weiteren Studie wurde ein (monatlich) festes Anwendungsschema von Dexamethason (Kortikosteroid) mit einem "pro-re-nata"-Schema

¹²⁰ Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(1): 45-88.

¹²¹ Medical Advisory Secretariat. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009; 9(13): 1-22.

¹²² Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (1): CD008081.

(einschließlich OCT) über 12 Monate verglichen. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie wurde als niedrig bewertet.

Ob die OCT bei der Therapiesteuerung der nAMD (2. Fragestellung) nützlich ist, wurde auf der Grundlage von 4 hierzu vorliegenden multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studien (IQWiG-Abschlussbericht S. 64 ff.) bewertet. In 3 Studien wurde ein festes Anwendungsschema der anti-VEGF-Injektionen mit einem variablen¹²³, OCT-abhängigen, Anwendungsschema verglichen. In einer Studie (OCTAVE-Studie) wurde ein Sehschärfe-abhängiges mit einem Sehschärfe- und zusätzlich OCT-abhängigem Anwendungsschema verglichen. Bei 3 Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Gesamtstudie als niedrig bewertet, bei einer Studie (TRESX-AMD-Studie) als hoch.

Die Beobachtungszeiträume waren auf eine maximal 2-jährige Therapiedauer beschränkt. Es wurden Ergebnisse nach einem und nach 2 Jahren berichtet. In allen Studien kam als VEGF-Inhibitor entweder Bevacizumab oder Ranibizumab zum Einsatz. Die Studien untersuchten die Auswirkung der Anwendungsschemata auf die bestkorrigierte Sehschärfe als die den primären Endpunkt tragende Zielgröße. Teilweise wurden weitere Zielgrößen, die sich auf das Sehvermögen bezogen, ebenfalls erhoben. Zusätzlich wurden Zielgrößen wie Schmerzen, Fremdkörpergefühl und (andere) unerwünschte Ereignisse einbezogen. Außerdem wurde der in den Studien verwendete Endpunkt zur Injektions-Häufigkeit berichtet (als einzig zur Verfügung stehender Endpunkt zur Operationalisierung des "interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes").

Eine Übersicht über die in Bezug auf die einzelnen OCT-Anwendungsvarianten im Vergleich zu Anwendungsvarianten ohne OCT-Beteiligung erzielten Ergebnisse bietet die folgende Tabelle:

¹²³ Auch in den "variablen" Anwendungsschemata wird i. d. R. zunächst für einen begrenzten Zeitraum/Eingangsphase unabhängig von therapiesteuernder Diagnostik der VEGF-Inhibitor injiziert.

Indikation Vergleich	Sehvermögen	Schmerzen	Fremdkörpergefühl	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
nAMD unvorbehandelt					
OCT versus monatliche Behandlung	↓	⇔	⇔	⇔	⇔
Sehschärfe + OCT versus Sehschärfe	⇔	(⇔)	-	⚡	⇔
nAMD vorbehandelt					
OCT versus monatliche Behandlung	⇔	-	-	-	-
DMÖ					
VEGF-Inhibitoren ^a	(⇔)	-	-	(⇔)	-
Kortikosteroide ^b	(⇔)	-	-	(⇔)	⇔
<p>a: Art und Häufigkeit der Vorbehandlung unklar b: steroidnaive Patienten ↓ Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Prüfintervention ⚡ Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden der Prüfintervention (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis -: Keine Daten berichtet</p> <p>nAMD: neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; DMÖ: diabetisches Makulaödem; OCT: optische Kohärenztomografie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>					

Abbildung 1: Übersicht über OCT-Anwendungsvarianten und patientenrelevante Endpunkte (Quelle: IQWiG-Abschlussbericht, S. 34)

Die Übersicht zeigt, dass in Bezug auf keinen patientenrelevanten Endpunkt einer Überlegenheit oder ein Nutzen der OCT-Steuerung erkennbar ist.

Im Folgenden werden relevante einzelne Ergebnisse dargestellt. Dies betrifft sowohl die in o. g. Abbildung dargestellten Ergebnisse zu Hinweisen bzw. Anhaltspunkten auf Schaden bzw. nicht realisierten Nutzen als auch die, in der obigen Abbildung nicht darstellten, Ergebnisse zur Injektionshäufigkeit.

Insbesondere in Bezug auf die das primäre Therapieziel tragende Zielgröße zum Sehvermögen zeigt sich, dass hier ein Hinweis auf eine Unterlegenheit bzw. einen möglichen Schaden bzw. entgangenen Nutzen bei OCT-Steuerung bei "unvorbehandelten" Patientinnen und Patienten (d. h. Patientinnen und Patienten, die vom Beginn der Therapie an nachverfolgt wurden) vorliegt, wenn von einer (nach einer Eingangsphase) OCT-gesteuerten Therapie (anti-VEGF-Injektion) ausgegangen wird. Eine detaillierte Darstellung dieses Ergebnisses bietet folgende Metaanalyse:

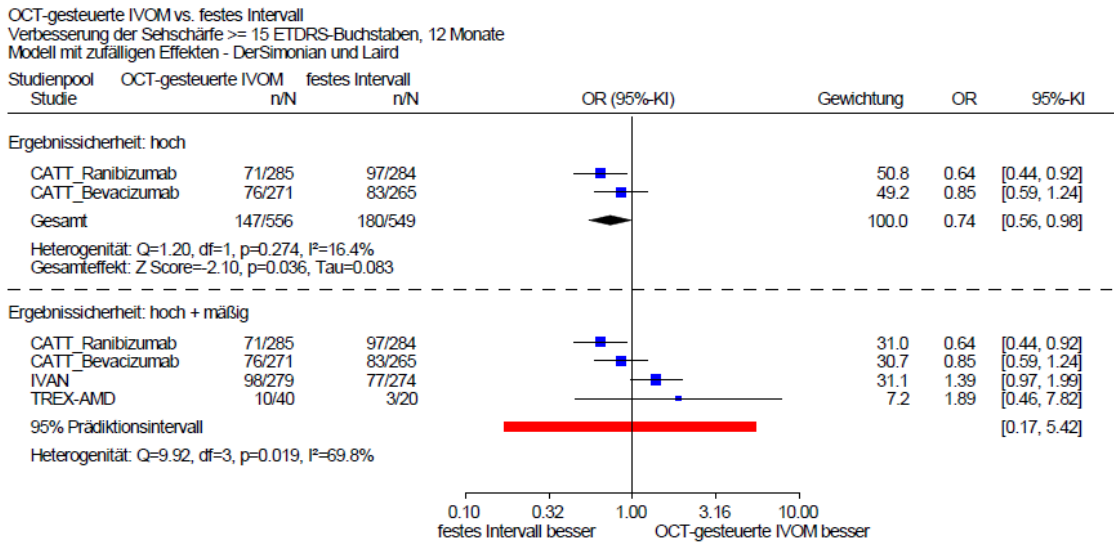


Abbildung 2: OCT-gesteuerte Anwendung vs. Anwendung der VEGF-Inhibitoren-Injektion in einem festen Intervall bei unvorbehandelten Patienten mit nAMD (Ergebnisse nach 12 Monaten, Verbesserung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (Quelle: IQWiG-Abschlussbericht, Abbildung 3, S. 79)

Eine meta-analytische Zusammenfassung aller Studien zur Beurteilung, ob ein festes Anwendungsschema oder eine mit Hilfe der OCT-Ergebnisse gesteuerte Therapie bessere Ergebnisse erbringt, war aufgrund der sehr hohen Heterogenität der Studienergebnisse nicht möglich.

Daher wurden im vorliegenden Fall zur Bewertung insbesondere die Studien herangezogen, bei denen in Bezug auf den jeweiligen Endpunkt von hoher Ergebnissicherheit auszugehen ist. Auf dieser Grundlage zeigt sich aufgrund der Ergebnisse der CATT-Studie nach einem Jahr der Hinweis einer erheblich geringeren Anzahl an Patienten (OR 0,74 [95%-Konfidenzintervall 0,56-0,98]), die eine relevante Verbesserung ihrer Sehschärfe erleben, wenn die Therapie mit Hilfe von OCT-Ergebnissen gesteuert wird.

In der Studie, die ein Sehschärfe-abhängiges mit einem Sehschärfe- und zusätzlich OCT-abhängigem Anwendungsschema verglichen hatte (OCTAVE-Studie), zeigte sich in der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) eine Tendenz und ein Anhaltspunkt zu ungünstigeren Ergebnissen, wenn zusätzlich zur Sehschärfe auch OCT-Befunde zur Therapiesteuerung genutzt wurden (OR 1,57 95%-Konfidenzintervall [0,96; 2,56]; IQWiG-Abschlussbericht Tabelle 46, S. 112)¹²⁴. Aufgrund des vorzeitigen Studienendes lagen jedoch nicht für alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer Ergebnisse zu allen Beobachtungszeitpunkten vor. Sowohl die Ergebnisse der OCTAVE-Studie selbst als auch der Endpunkt zur SUE wurden jedoch als mit lediglich geringem Verzerrungspotenzial behaftet bewertet¹²⁵.

Die Injektionshäufigkeit war in allen drei Studien, die eine OCT-gesteuertes- mit einem festen Anwendungsschema bei nAMD verglichen, signifikant geringer unter OCT-Steuerung. Im festen Anwendungsschema wurden sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten die jeweils erwartbaren Zahlen von Injektionen beobachtet, im OCT-gesteuerten Anwendungsschema hingegen 7-10 Injektionen nach 12 Monaten und 13-14 Injektionen nach 24 Monaten (IQWiG-Abschlussbericht S. 104 Tabelle 39). Im Vergleich einer Sehschärfe-gesteuerten mit einer zusätzlich zur Sehschärfe OCT-gesteuerten Anwendung (OCTAVE-Studie) wurden keine signifikanten Unterschiede der Injektionshäufigkeiten zwischen den Anwendungsschemata bzw.

¹²⁴ In einer Stellungnahme wurde nachvollziehbar darauf hingewiesen, dass die in der OCTAVE-Studie aufgeführten schweren unerwünschten Ereignisse nicht als Nebenwirkung der OCT-Untersuchung interpretiert werden dürfen. Dies sei nicht nachvollziehbar, da beide Studiengruppen eine OCT-Untersuchung erhielten.

¹²⁵ Darlegungen zum Einfluss des Studienabbruchs der OCTAVE-Studie und dessen Einfluss auf die Ergebnisse und deren Verwendbarkeit sind im IQWiG-Abschlussbericht auf S. 107 sowie auf den Seiten 142 f. dargestellt.

deren Steuerung beobachtet (s. IQWiG-Abschlussbericht, S. 116). Bei der DMÖ war die Injektionshäufigkeit (VEGF-Hemmer) bei Anwendung eines "Treat-and-Extend"-Schema mit Hilfe der OCT signifikant geringer als bei einem festen Anwendungsschema (s. IQWiG-Abschlussbericht, S. 127). Auch bei Anwendung eines "pro-re-nata"-Schema zur Steuerung der intravitrealen Injektion von Kortikosteroiden bei DMÖ mit Hilfe der OCT wurden signifikant geringere Injektionshäufigkeit beobachtet) als bei einem Injektionsschema mit festen Intervallen (s. IQWiG-Abschlussbericht, S. 133).

B-3.2 Bewertung durch den G-BA

Der G-BA geht von der Nutzenbewertung durch das IQWiG aus. Auf der Grundlage der dargestellten (vgl. Abschnitt B-3.1) Ergebnisse ist ein Nutzen zunächst nicht erkennbar. Vielmehr liegen Hinweise bzw. Anhaltspunkte dafür vor, dass durch eine OCT-Steuerung alternativ zu einem festen Anwendungsschema oder einer Steuerung durch die Messung der Sehschärfe (jeweils bei VEGF-Injektionen zur Behandlung der nAMD) ein Schaden bzw. geringerer Nutzen für Patientinnen und Patienten resultiert, während beim Einsatz der OCT-gestützten Therapiesteuerung bei DMÖ nur wenige Erkenntnisse vorliegen. Diese sprechen ebenfalls nicht für einen Nutzen der OCT bei der Therapiesteuerung.

Patientenrelevante Zielgröße zur Sehschärfe

Die Ergebnisse zur Sehschärfe im Abschlussbericht des IQWiG basieren nachvollziehbar auf der jeweils individuell erzielten Verbesserung der Sehschärfe durch die Therapie. Zur vergleichenden Bewertung der OCT-Steuerung gegenüber einem Behandlungsschema ohne OCT-Einsatz wird dann jeweils der Anteil der Patienten herangezogen, der eine relevante Verbesserung erreichen konnte. Damit wird die Patientenrelevanz der Zielgröße sichergestellt. Es wird nachvollziehbar dargestellt, dass zumindest 7-8 Buchstaben mehr bzw. weniger erkannt werden müssen, um von einem klinischen bzw. patientenrelevanten Vor- bzw. Nachteil jeweils ausgehen zu können (IQWiG-Abschlussbericht S. 76 f.). Es ist daher nachvollziehbar, dass in der Nutzenbewertung insbesondere eine Operationalisierung der Sehschärfe in Bezug auf Veränderungen um mindestens 10 bzw. 15 Buchstaben ("Responderanalyse", abhängig von der Datenverfügbarkeit) zur Grundlage genommen wurde, da keine Daten zur Veränderungen um mindestens 7 oder 8 Buchstaben vorlagen.

Relevanz der Fragestellung zur Nichtunterlegenheit der OCT-Therapiesteuerung

Ein Nutzen der OCT-Steuerung ist insofern nicht nachgewiesen, als dass deren Überlegenheit gegenüber Vorgehensweisen in Bezug auf diese zentrale, patientenrelevante Zielgröße der anti-VEGF-Injektionstherapie offenkundig nicht vorliegt. Dies ist jedoch zugleich auch insofern nicht überraschend, als dass nicht erwartet werden konnte, dass die beobachtete Reduktion der Anzahl der Injektionen zu besseren Ergebnissen in Bezug auf die Sehschärfe führen würde. Es ist daher zusätzlich zu bewerten, ob zwar eine Unterlegenheit in Bezug auf die entscheidende Zielgröße zur Sehschärfe vorliegt, deren Ausmaß aber so gering ist, dass eventuelle Vorteile der reduzierten Zahl an Injektionen (s. im Folgenden zum Auftreten von Endophthalmitis, zur Frage der Entwicklung einer geographischen Atrophie sowie ggf. anderen Vorteile) überwiegen. In einem solchen Fall könnte ein Nutzen der OCT-Steuerung gegeben sein.

Um in Bezug auf die genannten relevanten Zielgrößen ("Responderanalysen") eine Gleichwertigkeit/Äquivalenz der OCT-Steuerung oder eine Nichtunterlegenheit gegenüber Vorgehensweisen ohne OCT nachzuweisen, wäre es zunächst erforderlich in Bezug auf das relevante Vergleichsmaß (hier die OR) eine Nichtunterlegenheitsschwelle festzulegen (z. B. eine OR von 0,9 bzw. 1/0,9). Dann kann für das Ergebnis des beobachteten Effektes bewertet werden, ob dieses hinreichend nahe am "Nulleffekt" (OR = 1) liegt und dessen Konfidenzintervall die Nichtunterlegenheitsschwelle ausschließt, d. h. hinreichend sicher bewertet werden kann, dass der Effekt nicht zu sehr zuungunsten der Intervention ausfällt, deren Nicht-Unterlegenheit bewertet werden soll.

In der Regel wird eine solche Nichtunterlegenheitsschwelle prospektiv für eine durchzuführende Studie, d. h. unter grundsätzlicher Unsicherheit über das Ergebnis, definiert. In der vor-

liegenden Situation, bei bereits bekannten Ergebnissen, bereitet die Festlegung dagegen erhebliche Schwierigkeiten, da aufgrund der bereits bekannten Ergebnisse die Gefahr besteht, die Nichtunterlegenheitsschwelle ergebnisgesteuert festzulegen. Die retrospektive Festlegung einer bestimmten Nichtunterlegenheitsschwelle ist nur dann zu rechtfertigen, wenn diese unstrittig feststeht und nicht von den Ergebnissen der vorliegenden Studien beeinflusst ist. Dies trifft im vorliegenden Fall nicht zu, sodass es als nicht sinnvoll zu bewerten ist, eine bestimmte OR als Nichtunterlegenheitsschwelle festzulegen. Es ist vielmehr notwendig, die vorliegenden Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt zu bewerten, ob diese plausibel als Nichtunterlegenheit aufzufassen sind.

Frage der Nichtunterlegenheit der OCT-Steuerung der anti-VEGF-Therapie bei nAMD gegenüber einem festen Anwendungsschema

In Bezug auf die o. g. Ergebnisse zur Sehschärfe (Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) bei "unvorbehandelten" Patientinnen und Patienten (Behandlung in den ersten 12 Monaten) mit anti-VEGF-Injektionen aufgrund einer nAMD ist für die OCT-Steuerung gegenüber einem festen Anwendungsschema bei einer OR 0,74 [95%-Konfidenzintervall 0,56-0,98] nicht von einer Nicht-Unterlegenheit auszugehen: Es ist nicht auszuschließen und muss auch erwartet werden, dass die Ergebnisse unter OCT-Steuerung erheblich schlechter ausfallen.

Die Ergebnisse zu "unvorbehandelten" Patientinnen und Patienten (Behandlung über 24 Monate) erlauben aufgrund erheblicher Heterogenität nicht die Ermittlung eines gemeinsamen Schätzers für die OR (s. IQWiG-Abschlussbericht, S. 80, Abbildung 4). Schon vor diesem Hintergrund kann eine Nichtunterlegenheit hier nicht angenommen werden. Zudem sind die Ergebnisse numerisch ungünstig für die OCT und die oberen bzw. unteren Grenzen der Konfidenzintervalle der einzelnen OR aus den beiden CATT-Strata (Ranibizumab und Bevacizumab) sowie der IVAN-Studie reichen von 0,34 bis 1,41 (kleinere Werte signalisieren ungünstigere Ergebnisse für die OCT-Steuerung).

Bei "vorbehandelten" Patientinnen und Patienten (Behandlung beginnend 12 Monate nach Behandlungsbeginn bis zu 24 Monaten) sind die Ergebnisse (der beiden Strata der CATT-Studie) ebenfalls zu heterogen, um einen gemeinsamen Schätzer der OR zu ermitteln (s. IQWiG-Abschlussbericht, S. 82, Abbildung 5). Die Ergebnisse sind hier in dem Stratum, das mit Ranibizumab behandelt wurden numerisch günstiger für die OCT-Steuerung, in der Gruppe die mit Bevacizumab behandelt wurde numerisch ungünstiger für die OCT-Steuerung. Die oberen bzw. unteren Grenzen der Konfidenzintervalle der OR reichen von 5,71 bis 0,05 (kleinere Werte signalisieren ungünstigere Ergebnisse für die OCT-Steuerung), sodass eine relevante Unterlegenheit der OCT-Steuerung auch hier nicht ausgeschlossen werden kann und jedenfalls keine Nicht-Unterlegenheit oder Äquivalenz abgeleitet werden kann.

Frage der Nichtunterlegenheit der zusätzlichen OCT-Steuerung der anti-VEGF-Therapie bei nAMD gegenüber einer Sehschärfe gesteuerten Therapie

Bei zusätzlicher Anwendung der OCT über eine Sehschärfesteuerung in beiden Studiengruppen hinaus resultiert in Bezug auf die relevante Zielgröße (Verbesserung von ≥ 10 ETDRS-Buchstaben) eine OR von 1,57 (95%-Konfidenzintervall 0,99-2,48; größere Werte günstig für die OCT-Steuerung), die das Ergebnis einer Studie (OCTAVE-Studie) ist (vgl. IQWiG-Abschlussbericht, S. 108, Tabelle 42). Hier ist von einer Nichtunterlegenheit der zusätzlichen OCT-Therapiesteuerung auszugehen. Zugleich ist jedoch zu berücksichtigen dass bei dieser Anwendungsform der OCT, im Unterschied zur Anwendung im Vergleich zu festen Anwendungsschemata, die Anzahl der Injektionen unter zusätzlicher OCT-Steuerung auch nicht reduziert wird, sondern numerisch (jedoch nicht signifikant) höher ausfällt¹²⁶, als wenn die Therapie lediglich durch die Sehschärfe gesteuert wird (Mittelwertunterschied 0,30 [95%-Konfidenzintervall -0,13;0,73], vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 116, Tabelle 51). Damit entfällt die oben dargestellte Begründung (die Reduktion der Injektionen), weshalb Ergebnisse zu Nichtunterlegenheit ausreichen könnten, um von einem Nutzen ausgehen zu können.

¹²⁶ Andere Ergebnisse werden hier tendenziell bestätigt: Eine tendenziell höhere Zahl von Injektionen führt auch zu tendenziell besseren Ergebnissen zur Sehschärfe.

Frage der Nichtunterlegenheit der OCT-Steuerung bei DMÖ

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Zielgröße zur Sehschärfe (Verbesserung von ≥ 10 ETDRS-Buchstaben) beim Vergleich eines auf OCT-Steuerung basierten "Treat-and-Extend"-Behandlungsschemas gegenüber einem festen Anwendungsschema resultieren in einer OR von 0,96 (95%-Konfidenzintervall 0,38-2,42; kleine Werte günstig für ein festes Anwendungsschema, vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 124, Tabelle 58), basieren auf einer Studie (TREX-DME). Die Breite des Konfidenzintervalles führt nicht zur Anerkennung einer nachgewiesenen Nichtunterlegenheit einer OCT-Therapiesteuerung, da erheblich schlechtere Ergebnisse unter OCT-Steuerung nicht ausgeschlossen werden können.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Zielgröße zur Sehschärfe (Verbesserung von ≥ 10 ETDRS-Buchstaben) beim Vergleich eines auf OCT-Steuerung basierten "Pro-re-Nata"-Schemas gegenüber einem festen Behandlungsschema resultieren in einer OR von 1,22 (95%-Konfidenzintervall 0,43-3,33; vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 129, Tabelle 64). Auch hier ist aufgrund der Breite des Konfidenzintervalles die Nichtunterlegenheit einer OCT-Therapiesteuerung nicht als nachgewiesen anzusehen.

Andere Operationalisierung der Sehschärfe und deren Relevanz

In den der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien wurden z. T. andere Kriterien der Nichtunterlegenheit verwendet, als die oben dargestellten. Dabei handelte es sich um Kriterien für die Zielgröße der Anzahl der gelesenen ETDRS-Buchstaben als Mittelwerte von Patientinnen und Patienten in Studiengruppen, Strata oder Vergleichsarmen. So wurde z. B. in der CATT-Studie sowohl für den Vergleich zwischen Bevacizumab mit Ranibizumab als auch für den Vergleich eines festen mit einem OCT-gesteuerten Anwendungsschema dann jeweils von einer Nichtunterlegenheit ausgegangen, wenn das Konfidenzintervall für den geschätzten Effekt die Schwelle des Gruppenunterschieds von 5 ETDRS-Buchstaben nicht überschritt, in der IVAN-Studie wurde z. B. ein Mittelwertunterschied von 3-4 ETDRS-Buchstaben als Nichtunterlegenheitsschwelle verwendet. Eine zusätzliche Auswertung¹²⁷ der erreichten Mittelwertunterschiede zeigte folgendes: Die OCT-Steuerung führt gegenüber einem festen Intervall im Mittel nach 12 Monaten ("unvorbehandelte Patienten") in Studien hoher Ergebnissicherheit, CATT-Studie) zu 1,87 [-3,58, -0,15]¹²⁸ weniger erkannten ETDRS-Buchstaben, nach 24 Monaten ("unvorbehandelte Patienten") zu 2,22 [-3,91, -0,52] (CATT-Studie, IVAN-Studie) weniger erkannten ETDRS-Buchstaben und nach 12 Monaten bei "vorbehandelten" Patienten zu 2,22 [-3,91; -0,52] weniger erkannten ETDRS-Buchstaben (jeweils zu Ungunsten der OCT gegenüber einem festen, monatlichen Behandlungsschema).

Abhängig von der gewählten Schwelle kann dann jeweils entweder auf Nichtunterlegenheit geschlossen werden (legt man z. B. 5 als Mittelwertdifferenz zu Grunde) oder nicht (legt man z. B. 3 als maßgebliche Mittelwertdifferenz zu Grunde). Dies ist jedoch für die Nutzenbewertung nicht relevant. Dazu ist zu berücksichtigen, dass die genannten Kriterien zu den Mittelwertdifferenzen nicht unmittelbar mit dem Kriterium vergleichbar sind, das zur intra-individuellen Veränderung durch eine Therapie als patientenrelevanter Unterschied in den o. a. ("Responder"-)Analysen verwendet wurde. Nur diese sind sicher patientenrelevant, wie durch das IQWiG dargelegt (s. IQWiG-Abschlussbericht S. 76 f. sowie oben), da sie eine in einer Erhebung geprüfte, wahrnehmbare Veränderungen (Verbesserung bzw. Verschlechterung) implizieren.

Für die Mittelwertdifferenz als Kriterium sind vergleichbar nachvollziehbare und belastbare Kriterien nicht angebar (es werden ja auch unterschiedliche Ausmaße etwa zwischen 3-5 Buchstaben jeweils in den Studien verwendet). Eine wesentliche systematische Übersichtsarbeit zur Bewertung der VEGF-Inhibitor-Injektion benennt daher nachvollziehbar auch als ihre primäre Zielgröße eine Veränderung um mindestens 15 ETDRS-Buchstaben¹¹³, statt primär Mittelwertdifferenzen heranzuziehen. Die oben berichteten Ergebnisse zu "vorbehandelten" Patienten (d. h. nach einer Behandlung von 12 Monaten mit anti-VEGF-Injektionstherapie) bei

¹²⁷ "Antworten des IQWiG auf die Fragen der AG OCT vom 22.06.2017"

¹²⁸ Jeweils 95%-Konfidenzintervalle in eckigen Klammern

nAMD machen ja auch deutlich, dass sich hinter einer relativ gering erscheinenden Mittelwertdifferenz substantielle Anteile an Patientinnen und Patienten verbergen können, denen eine sicher relevante Verbesserung entgeht, wenn die Therapie unter Bezug auf OCT-Steuerung reduziert wird. Im Ergebnis kann daher eine Aussage zu Mittelwertdifferenzen, die Unsicherheit in Bezug auf die Ergebnisse zur Nichtunterlegenheit zu den sicher relevanten Zielgrößen zur Sehschärfeverbesserung um 10 oder 15 ETDRS-Buchstaben nicht ausgleichen.

Risiko der geographischen Atrophie

Eine aktuelle wissenschaftliche Diskussion zu der Frage, ob eine langfristige, intensive anti-VEGF-Injektionstherapie auch bisher nicht bekannte Risiken der Entwicklung einer geographischen Atrophie, die ansonsten als Erscheinungsform der trockenen AMD anzusehen ist (vgl. Abschnitt B-2.1), im Sinne einer Übertherapie birgt, führt hier nicht zu entscheidend anderen Ergebnissen. Die Hinweise auf das Risiko für die Entstehung einer GA resultieren auf Ergebnissen von Tierversuchsstudien, unkontrollierten Studien und explorativen post-hoc-Analysen u. a. auch der eingeschlossenen CATT-Studie^{129,130}. In Bezug auf die CATT-Studie wurde dabei in einer Regressionsanalyse eine höhere Rate von GA nach 2 Jahren in den Gruppen mit monatlicher Behandlung beobachtet (u. a. jedoch auch z. B. eine erhöhte Rate unter Behandlung mit Ranibizumab gegenüber Bevacizumab)¹³⁰. Insgesamt wird aus den vorliegenden Ergebnissen in der aktuellen Literatur die Forschungsfrage abgeleitet, ob die bisher verwendeten Kriterien zur Injektionstherapie generell einer Veränderung bedürfen¹²⁹. Bei den Analysen handelt es sich auch nicht um eine Darstellung einer definierten Zielgröße der CATT-Studie, sondern um Auswertungen vorliegender Bildgebungsbefunde von Studienteilnehmern. Bei der hierbei verwendeten Definition¹³¹ einer im Laufe der Studie entwickelten GA handelt es sich auch nicht um eine unmittelbar patientenrelevante Zielgröße, sondern um morphologische Befunde. Deren unmittelbare Patientenrelevanz ist ggf. über (verschiedene) Formen der Visusverschlechterung zu ermitteln, die ja Gegenstand der Nutzenbewertung waren, wie oben dargestellt.

Frage des Risikos der Infektion nach Injektion (Endophthalmitis)

Ein Nutzen der OCT könnte, wie oben bereits dargestellt, somit allenfalls daraus resultieren, dass die anti-VEGF-Injektionen selbst im Hinblick auf deren Anzahl und Ausmaß zu einem patientenrelevanten Schaden führen – über die bereits umfassende Auswertung der Zielgrößen im IQWiG-Abschlussbericht zu unerwünschten Wirkungen, Schmerzen, Fremdkörpergefühl und Lebensqualitätseinflüssen hinaus. Eine höhere oder geringere Anzahl von anti-VEGF-Injektionen alleine kann die Hinweise auf eine Unterlegenheit sowie die Unsicherheiten in Bezug auf die Nicht-Unterlegenheit alleine grundsätzlich nicht ausgleichen¹³². Um von einem Nutzen der OCT ausgehen zu können, müsste hinreichend sicher gezeigt werden können, dass Schäden durch die vermehrte Zahl von Injektionen in erheblicher Schwere erwartet werden müssten. Das Ausmaß müsste die Nachteile überwiegen, die von einer OCT-Steuerung aufgrund nicht gesicherter Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit und insbesondere den Anhaltspunkten bzw. Hinweisen auf entgangenen Nutzen bzw. Schaden (nicht realisierter Therapie-nutzens durch die VEGF-Inhibitoren) nicht ausgeschlossen bzw. erwartet werden können.

¹²⁹ Gemenetzi et al. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye* (2017) 31, 1-9

¹³⁰ Grunwald et al. Risk of Geographic Atrophy in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2014 January ; 121(1): 150-161.

¹³¹ "The diagnosis of GA required the presence within the macular vascular arcades of ≥ 1 patches $\geq 250 \mu$ in longest linear dimension of partial or complete depigmentation in the CFP that had ≥ 1 of these additional characteristics: sharply demarcated borders seen in CFP and/or FA, visibility of underlying choroidal vessels, excavated or punched out appearance on stereoscopy of CFP or FA, or uniform hyperfluorescence bounded by sharp borders on late-phase angiography." (Grunwald et al. 2014)

¹³² Zur Frage der Relevanz häufig oder wenig häufig notwendiger Arztbesuche s. Abschnitt B-4 zur Bewertung der Notwendigkeit

Dies ist jedoch in Bezug auf die Folgen der Injektion nicht der Fall. Insbesondere ist das Auftreten der gravierenden Komplikation einer Infektion nach einer Injektion (Endophthalmitis) selten (indikationsübergreifend etwa 0,021% entsprechend 2,1 Fällen pro 10 000 Injektionen¹³³) und kann durch die Einhaltung empfohlener adäquater Hygienemaßnahmen¹³⁴ wesentlich beeinflusst werden. Die fehlende Sicherheit in Bezug auf die Nichtunterlegenheit beim primären Therapieziel und die Hinweise auf eine Untertherapie werden somit schon aufgrund der Seltenheit des Auftretens dieser Komplikation – die insofern auch nicht mit einer unvermeidlichen, regelhaften Interventionsfolge gleichzusetzen ist – nicht aufgewogen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass, wie oben dargestellt, auch eine Steuerung der anti-VEGF-Injektionstherapie über den Visus oder eine andere Form der Therapiesteuerung in Frage kommt (vgl. Abschnitt B-4.3). In der in Form der OCTAVE-Studien durchgeführten Therapie, führt eine Visus-steuerte Therapie nicht zu einer höheren Zahl von Injektionen gegenüber eine Variante, in der zusätzlich mit Hilfe von OCT gesteuert wurden. Von anderen möglichen Formen der Therapiesteuerung, z. B. durch den Visus dieser muss auch keinesweges angenommen werden, dass diese zu einer gegenüber eine OCT-Steuerung höheren Zahl von Injektionen führt.

Arzneimittelterapien für die Ergebnisse vorliegen

Zur Nutzenbewertung insgesamt ist ergänzend anzumerken, dass Ergebnisse zur OCT-gestützten Therapiesteuerung bei nAMD lediglich in Bezug auf die Therapie mit den Wirkstoffen Bevacizumab und Ranibizumab vorliegen und auf dem Vergleich zu einer festen monatlichen Anwendungsfrequenz beruhen (mit Ausnahme der OCTAVE-Studie). Es ist jedoch ebenfalls ein Arzneimittel (Eylea®) mit dem Wirkstoff Aflibercept seit einigen Jahren verfügbar, das auch in zwei-monatlicher Frequenz angewendet werden kann¹³⁵. Schon aufgrund der Tatsache, dass es sich um einen anderen Wirkstoff handelt, insbesondere aber auch aufgrund des erheblich anderen festen (zwei-monatlich gegenüber monatlich) möglichen Anwendungsschemas (jedenfalls im ersten Jahr der Therapie, ggf. nach einer einleitenden Phase intensiverer Therapie wie auch bei anderen Wirkstoffen) erscheint eine Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse zur Nutzenbewertung auf eine OCT-Steuerung der Arzneimitteltherapie mit intravitrealen Injektionen mit Hilfe von Aflibercept fraglich.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich, dass bei Untersuchung der OCT-basierten Steuerung einer Therapie mit den VEGF-Inhibitoren Bevacizumab und Ranibizumab im Rahmen ergebnissicherer Studien kein Nutzen für Patientinnen und Patienten resultierte und für andere Wirkstoffe und Anwendungsschemata (festes Anwendungsschema alle 8 Wochen) nicht beurteilt werden kann. Für die Primärdiagnostik stehen andere Verfahren zur Verfügung, die als Standard gelten können (vgl. Abschnitt B-2.2). Die Funktion der OCT kann hier im Wesentlichen in der Erhebung eines Ausgangsbefundes bei Beginn einer intravitrealen Therapie der nAMD und der DMÖ und einer OCT-basierten Therapiesteuerung bestehen, die jedoch nicht benötigt wird.

In Bezug auf die Therapiesteuerung ist auch eine Gleichwertigkeit oder zumindest Nichtunterlegenheit für keine der Anwendungsvarianten der OCT gesichert, mit Ausnahme einer zusätzlichen Therapiesteuerung durch eine OCT wenn eine Sehschärfesteuerung der Therapie angewandt wird. Hier kann zwar von Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Sehschärfeergebnisse ausgegangen werden, wenn zusätzlich eine Steuerung durch OCT erfolgt. Da es dabei aber auch nicht zu einer Reduktion der Injektionen kommt und kein Vorteil einer zusätzlichen OCT-

¹³³ Dossarps et al. Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Out-come. Am J Ophthalmol 2015;160(1):17-25.

¹³⁴ Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Endophthalmitis-Prophylaxe bei intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM) Stand September 2013 (<http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stand-Sep-2013-IVOM-topische-Antibiose.pdf> [Zugriff: 03.01.2018])

¹³⁵ Eylea®-Produktinformationen (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf; Zugriff: 18.12.2017)

Steuerung nachgewiesen ist, wird damit auch kein Nutzen der OCT-Steuerung realisiert. Zudem zeigte sich hier eine Tendenz und ein Anhaltspunkt zu ungünstigeren Ergebnissen bei schweren unerwünschten Ereignissen (s. Abschnitt B-3.1).

Insgesamt sind insbesondere sind die Anhaltspunkte und Hinweise auf einen entgangenen Nutzen bzw. Schaden durch die OCT-Steuerung nicht entkräftet und die unter OCT-Steuerung verminderte Zahl der Injektionen im Vergleich zu einem festen Anwendungsschema führt weder ihrer reinen Anzahl nach noch unter Berücksichtigung von möglichen Folgen von Injektionen zu einer anderen Bewertung.

B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

B-4.1 Relevanz der medizinischen Problematik

Sowohl die nAMD als auch die DMÖ sind gravierende Erkrankungen, insbesondere aufgrund des Risikos schwerwiegende Beeinträchtigung des Sehvermögens bis hin zur Erblindung (vgl. Abschnitt B-2.1).

B-4.2 Spontanverlauf der Erkrankung

Sowohl bei der nAMD als auch bei der DMÖ ist bei variablen individuellen Verläufen häufig eine zunehmende Visusminderung zu erwarten (vgl. Abschnitt B-2.1) und es stehen effektive Therapien zur Verfügung (insbesondere die Injektion von VEGF-Inhibitoren, vgl. Abschnitt B-2.3) sodass in der Regel eine Behandlungsnotwendigkeit zur Erreichung des Behandlungsziels einer Verbesserung oder bestmöglichen Erhaltung des Sehvermögens oder einer Verzögerung der Minderung des Sehvermögens durch die Erkrankung gegeben ist.

Diagnostische Verfahren, die unter Reduktion des Einsatzes therapeutischer Mittel (insbesondere der Anwendung intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren) dieses Ziel besser oder mindestens ebenso gut zu erreichen wie ohne deren Einsatz, können in dem Maße notwendig sein, wie dies nachweisbar gelingt.

Mit Hilfe der OCT ist dies jedoch weder bei nAMD noch bei DMÖ zu anzunehmen, da eine reduzierte Effektivität bei der Erreichung der Behandlungsziele erwartet werden muss oder nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann, wie in den Ergebnissen zur Nutzenbewertung dargestellt (vgl. Abschnitt B-3).

B-4.3 Diagnostische oder therapeutische Alternativen

Zur Diagnostik der nAMD und der DMÖ stehen zumindest die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus), die Prüfung auf Metamorphopsien und die stereoskopische Fundusuntersuchung sowie die Fluoreszenzangiografie (FAG) zur Verfügung (s. o. Abschnitt B-2.2). Diese können auch zur Verlaufsbeobachtung und Therapiesteuerung eingesetzt werden, ohne dass hier eine explizite Bewertung des Nutzens dieser Verfahren erfolgen kann.

Es ist, jedenfalls in Bezug auf die nAMD, auch schon im Rahmen der Nutzenbewertung deutlich geworden, dass eine Therapiesteuerung alleine mit Hilfe des Sehschärfenbestimmung – mithin einer weder aufwändigen noch belastenden Diagnostik – möglich zu sein scheint. In der OCTAVE-Studie wurde darüber hinaus sogar ein Anhaltspunkt für eine ungünstigere Entwicklung des Krankheitsverlaufs gewonnen, wenn zusätzlich zur Sehschärfe noch eine OCT zur Bewertung der Notwendigkeit einer (weiteren) VEGF-Injektion herangezogen wurde.

Die Notwendigkeit einer Reduktion der Zahl der Injektionen, gleich mit welcher Verlaufssteuerung, kann sich durch eine reduzierte Belastung der Patientinnen und Patienten durch häufige Arztbesuche beziehen. Basierend auf den in den Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien ("pro re nata"-Schema) ist allerdings naturgemäß nicht mit einer reduzierten Anzahl von Arztbesuchen zu rechnen. Es wird ja ein Arztbesuch ohnehin notwendig, zumindest um die OCT-Untersuchung durchzuführen, auch wenn dann abhängig von deren Ergebnis auf

eine Injektion ggf. verzichtet wird¹³⁶. Es gibt hier also keine Grundlage für die Vermutung, mit Hilfe einer OCT-Steuerung ließe sich z. B. die Therapieadhärenz steigern.

Internationale, aggregierte Vergleiche zu den Anwendungshäufigkeiten von Injektionen, Sehschärfetestungen und OCT-Untersuchungen ergeben zumindest keinen Hinweis auf einen deutlichen Zusammenhang dieser Größen (auch wenn dieser Zusammenhang selbst auch noch keinen Kausalnachweis ermöglichte). Zwischen der Anzahl der Injektionen und der Anzahl der OCT-Tests zeigt sich allenfalls ein schwacher *positiver* Zusammenhang (also nicht in der erwarteten substitutiven Richtung). Zudem war, z. B., die Anzahl der OCT-Tests in Großbritannien im Rahmen der berichteten Erhebungen vergleichsweise hoch während er in den Niederlanden vergleichsweise gering ist, bei nahezu gleicher Injektionshäufigkeit¹³⁷.

Dass Erleichterungen für Patientinnen und Patienten in Bezug auf die Durchführung der Therapie wünschenswert sind, kann nachvollzogen werden, insbesondere da es sich häufig um Menschen in einem hohen Lebensalter handelt, bei denen auch andere Erkrankungen nicht selten vorliegen und die damit in komplexere Versorgungsprozesse eingebunden sein dürften. Hier ergibt sich auch die zusätzliche Problematik einer ggf. sinnvollen Weiterführung der Therapie über den Zeitraum von 2 Jahren hinaus. Nur für den Zeitraum von bis zu 2 Jahren liegen zuverlässige Erkenntnisse zum Nutzen vor^{113,138}.

Die Problematik der Therapiesteuerung ist auch im Rahmen der Arzneimittel-Zulassung und -Bewertung deutlich geworden. Gegenwärtig sind zwei Arzneimittel zur intravitrealen Therapie zugelassen (@Lucentis/Ranibizumab, Eylea®/Aflibercept). In der EMA-Zulassungsdokumentation für das zuerst zugelassene Lucentis® (Ranibizumab)¹³⁹ wird (unter "Dosierung") folgendes Vorgehen beschrieben: "Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind.". Darauf folgend wird beschrieben, welche Verlaufsdagnostik und welche Abbruchkriterien der Behandlung ggf. zu beachten sind¹⁴⁰, wobei auch ein "Treat-and-Extend"-Schema diskutiert wird.

In der EMA-Zulassungsdokumentation für das später zugelassene @Eylea/Aflibercept¹³⁵ (bei nAMD) wird ausgeführt ("Dosierung"): "Die Behandlung mit Eylea wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist nicht notwendig. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea und basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund kann das Behandlungsintervall entsprechend einem "Treat and Extend" Dosierungsschema verlängert werden."¹⁴¹

Wie bereits im Rahmen der Nutzenbewertung angemerkt, liegen zur Steuerung der Therapie mit Aflibercept mit Hilfe von OCT keine Erkenntnisse vor. In Bezug auf die Steuerung einer

¹³⁶ Eine postulierte Zentralisierung derjenigen Praxen (vergleichsweise wenigen), die eine Injektion durchführen gegenüber der dezentralisierten Durchführung der OCT ändert diese Bewertung hier nicht: Zum einen können hier, beim Auseinanderfallen von Untersuchung und Injektion, zusätzliche Qualitätsprobleme entstehen. Zum anderen werden auch zusätzliche Aufwände für Patientinnen und Patienten (zwei Arztbesuche notwendig) gegeben sein.

¹³⁷ Holz FG et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2015 Feb;99(2):220-6

¹³⁸ Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, Agarwal A, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD011346. - Auch für die Anwendung der OCT liegen Ergebnisse für längere Zeiträume der Therapiesteuerung nicht vor, sodass hier auch eine Notwendigkeit nicht erkennbar ist, da schon eine Nutzenbewertung nicht möglich ist.

¹³⁹ Lucentis®-Produktinformationen (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf; Zugriff: 18.12.2017)

¹⁴⁰ Hier wird die OCT neben anderen diagnostischen Verfahren (Fluoreszenzangiografie, Visusbeurteilung) erwähnt, jedoch keine bindende Bestimmung oder Empfehlung für spezifische Verfahren formuliert.

¹⁴¹ Auch hier wird deutlich, dass keine Festlegung auf bestimmte diagnostische Verfahren erfolgt.

Behandlung erscheinen diese zumindest für die ersten 12 Monate der Therapie auch entbehrlich, da ein festes Anwendungsschema vorgesehen ist¹⁴². Eine Notwendigkeit der OCT-Steuerung der Therapie mit Eylea® ist hier nicht gegeben.

Es wird somit deutlich, dass sowohl diagnostische als auch therapeutische Alternativen bestehen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass schon gegenwärtig Eylea® wesentlich häufiger als Lucentis® angewandt wird (14 Mio. DDD gegenüber 7,3 Mio. DDD im Jahr 2016) sowie mit erheblich höherer Zunahme der Häufigkeit gegenüber 2015)¹⁴³. Es ist zumindest denkbar, dass hierbei auch die (zumindest) im ersten Jahr, geringere, notwendige Injektionshäufigkeit eine Rolle spielt. Schließlich kann perspektivisch auch bedacht werden, dass sich ein weiteres Arzneimittel mit einem neuen anti-VEGF-Wirkstoff (Brolucizumab) in einer fortgeschrittenen Entwicklungsphase befindet. Zukünftig könnte dann ein fester, drei-monatiger Abstand zwischen Injektionen möglich sein und dabei auch eine Verbesserung der Therapieergebnisse durch einen insgesamt reduzierten Aufwand erhofft werden^{144,145}.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die OCT kein notwendiges diagnostisches Verfahren darstellt, da andere Verfahren zur Verfügung stehen, wesentliche Therapieentscheidungen nicht erkennbar durch die OCT getroffen oder positiv beeinflusst werden können. Insgesamt sieht es der G-BA als bedauerlich an, dass zur Steuerung der VEGF-Injektionstherapien in Bezug auf die Nutzung der unterschiedlichen diagnostischen Möglichkeiten im Zeitverlauf der Therapie bisher keine belastbareren Erkenntnisse vorliegen. Dies gilt insbesondere für die nachvollziehbaren "Treat-and-Extend"-Ansätze, die auch, wie beschrieben, in den Zulassungsdokumenten diskutiert werden.

B-5 Bewertung des Potenzials

Nach § 137e SGB V Absatz 1 Satz 1 ist zu bewerten, ob der Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zukommt, auch wenn deren Nutzen noch¹⁴⁶ nicht hinreichend belegt ist. Im vorliegenden Fall ist diese Prüfung aufgrund des fehlenden Nutzenbeleges durchzuführen. Die Prüfung führt zu dem Ergebnis, dass der Methode ein solches Potenzial nicht zukommt.

Es liegen bereits Studien hoher Erkenntnissicherheit vor, die im Ergebnis nicht zum einem Nutzenbeleg geführt haben. Der Begriff des Potenzials¹⁴⁷ impliziert eine spezifische zeitliche

¹⁴² Die Beschreibung in Bezug auf Lucentis®/Ranibizumab enthält keine Bestimmung zu einem festgelegten Schema in den ersten 12 Monaten, obwohl dies dem Vorgehen in den Zulassungsstudien (Phase III-Studien) entspricht. Dies hat auch bei der frühen Nutzenbewertung von Eylea® eine Rolle gespielt, da hier Lucentis®/Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden war (https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-50/2013-04-23_Wortprotokoll_Aflibercept.pdf ; Zugriff: 18.12.2017)

¹⁴³ Schwabe et al. Hg. Arzneimittelverordnungreport 2017, S. 656 (Tab. 38.9). Springer, Heidelberg 2017.

¹⁴⁴ Pressemitteilung Novartis vom 20. Juni 2017 (<https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-rth258-brolucizumab-demonstrates-robust-visual-gains-namd-patients> ; Zugriff: 18.12.2017);

¹⁴⁵ Dugel PU et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124(9):1296-1304.

¹⁴⁶ Die Formulierung im Gesetzestext "noch nicht hinreichend belegt" (statt: "nicht hinreichend belegt") kann nicht so aufgefaßt werden, dass ein Beleg immer und in jedem Fall eintritt bzw. (ggf. auch später) noch eintreten muss. Wäre dies der Fall, so wäre zugleich eine Nutzenbewertung nicht sinnvoll. Die Formulierung ist daher vermutlich so zu verstehen, dass im Rahmen einer zeitlichen Entwicklung von Erkenntnisständen irgendwann jedenfalls ein Erkenntnisstand erreicht ist, der zu einer Entscheidung über den Nutzen der Methode befähigt, zum Zeitpunkt der Bewertung ggf. jedoch noch nicht erreicht wurde. Weder der Gesetzgeber noch der G-BA kann das Eintreten eines zukünftig fortgeschrittenen Erkenntnisstandes erzwingen, sofern hierzu weitere klinische Studien oder andere wissenschaftliche Erkenntnisse notwendig sind (zumindest gilt Art. 5 Absatz 3 GG). Es ist daher möglich, dass zu einem zukünftigen Zeitpunkt über den Nutzen entschieden werden muss, ohne dass weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen. Der Nutzen muss dann als nicht belegt gelten, insofern sich die durch das "noch" ausgedrückte Erwartung nicht erfüllt hat und sich ein zeitlich gänzlich unbeschränktes Zuwarten auf nicht absehbare weitere Erkenntnisse verbietet.

¹⁴⁷ Der Begriff der "Erforderlichkeit" der Behandlungsalternative kann nicht im Sinne einer "Notwendigkeit" verstanden werden, insofern diese einer separaten Bewertung unterliegt. Verstanden werden kann dieser in Hinblick auf eine Erwartung besserer Behandlung mit Hilfe der Methode, die rechtfertigen soll, dass die Möglichkeit der Inanspruchnahme auch solcher Methoden für GKV-Versicherte jedenfalls in bestimmten Konstellationen gegeben sein soll auch wenn ein Nutzenbeleg nicht vorliegt.

Dynamik und eine Situation, in der Hinweise auf eine Verbesserung durch die Methode vorübergehend empirisch gestützt erwartet werden können, aber noch keine ausreichende Erkenntnissicherheit gegeben ist. Eine solche Situation liegt hier nicht vor. Die erzielten Ergebnisse sind im Hinblick auf eine Verbesserung weder als vielversprechend noch als nur vorläufig¹⁴⁸ zu bewerten.

Es kann auch nicht jede auch nach intensiver Erforschung noch bestehend bleibende Situation einer, auch gravierenden, Unsicherheit im Sinne etwa eines "verbleibenden" Potenzials verstanden werden, vielmehr ist dann eher von der Erlöschung des Potenzials auszugehen: Die Erwartung einer Verbesserung mit Hilfe der Methode hat sich nicht bestätigt, insofern der Nutzenbeleg nicht gelungen ist, aber aufgrund vorliegender Studien sehr wohl möglich gewesen wäre.

Betont sei jedoch ergänzend, dass dies keine Einschränkung im Hinblick auf eine grundsätzliche Ergebnisoffenheit medizinischer Wissenschaft darstellt. Die bisher bereits intensiv erforschte Methode, der die vorliegende Bewertung gilt und die eine diagnostische Technologie und eine Anwendungsform dieser Technologie bei den der vorliegenden Beratungen zugrunde liegenden Erkrankungen in spezifischer Form verbindet hat jedoch keinen Nutzen und es verbleibt in Bezug auf diese auch kein Potenzial.

B-6 Zusammenfassung

Ein Nutzen der Anwendung der OCT ist auf der Grundlage der durchgeführten Bewertung nicht erkennbar. Die lediglich geringere Zahl an Injektionen, die auch nur dann erreicht wird, wenn die OCT-Anwendung einer Anwendung eines festen Therapieschemas gegenüber gestellt wird, wiegt die Beobachtung oder das Risiko einer Untertherapie in Bezug auf die zentrale Zielgröße der Therapie, der Sehfähigkeit bzw. Sehschärfe, nicht auf. In Bezug auf die gegenwärtig am häufigsten eingesetzte Arzneimitteltherapie (VEGF-Injektionen mit Eylea®/Aflibercept) liegen keine Ergebnisse zur OCT-basierten Therapiesteuerung vor. Alternative Diagnostik steht zur Verfügung und eine an der Sehfähigkeit bzw. an der Sehschärfe orientierte Anwendung der Therapie ist ebenfalls eine, möglicherweise sogar der OCT-Steuerung überlegene, Alternative, die nicht zu mehr Injektionen führt. Sofern das Ziel einer Vereinfachung der Therapieregime angestrebt wird, um damit eine höhere Therapieadhärenz zu erwirken ohne das zentrale Therapieziel zu gefährden, ist insgesamt von einer unbefriedigenden Erkenntnislage auszugehen. Besonders gilt dies auch im Hinblick auf einen über zwei Jahre hinausgehenden Zeitraum. Aktuelle Entwicklungen zeigen jedoch auch, dass durch neue Arzneimittel zukünftig eine weitere Verlängerung der Injektionsintervalle möglicherweise umsetzbar sein wird.

II. Position KBV/DKG/PatV (B-7 – B-13)

B-7 Einleitung und Aufgabenstellung

Der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) hat mit Schreiben vom 3. März 2015 den Antrag auf Bewertung der Methode der "optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (AMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DR)" gemäß

¹⁴⁸ Es ist weder zu erkennen noch zu erwarten, dass in absehbarer Zukunft Studien durchgeführt werden, die eine Nutzenbeleg der Methode ermöglichen. Wie oben bei der Bewertung der Notwendigkeit im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Alternativen dargelegt, würde die Methode zukünftig ggf. von nur noch geringer Bedeutung sein, insbesondere da die Injektionsintervalle mit neueren VEGF-Inhibitoren schon jetzt und zukünftig im noch höheren Maße verlängert werden und somit einer Therapiesteuerung eine verminderte Bedeutung zukommt. Auch eine ggf. durch den G-BA initiierte (Erprobungs-)Studie wäre von diesem Bedeutungsverlust betroffen und daher vermutlich auch nicht realisierbar.

§ 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V gestellt. Initial war dabei zunächst auf die Therapie mit Angiogenesehemmern (VEGF-Inhibitoren) fokussiert worden; da Patienten mit Makulaödem bei DR alternativ auch mit Steroiden behandelt werden, wurde das Beratungsverfahren am 19. Oktober 2015 im Konsens auf die OCT-gestützte Steuerung der Therapie mit intravitrealen Glukokortikoiden ausgeweitet. Am 29. Oktober 2015 wurde der Antrag vom G-BA angenommen und das Beratungsverfahren eingeleitet. Das Beratungsthema wurde im Bundesanzeiger BAnz AT 02.11.2015 B4 am 2. November 2015 veröffentlicht zur Einholung von ersten Einschätzungen anhand eines Fragebogens.

Am 29. Oktober 2015 beauftragte der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes für die Optische Kohärenztomografie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie.

Das IQWiG hat am 27. April 2017 den Abschlussbericht „Optische Kohärenztomographie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie“ (Version 1.0) übermittelt und am 7. Juli 2017 eine aktualisierte Version 1.1 zur Verfügung gestellt. Entsprechend der Bitte der AG hat das IQWiG ergänzende Auswertungen zu vertiefenden Fragestellungen übermittelt. Der IQWiG-Abschlussbericht wurde am 24. August 2017 durch den UA MB als eine Grundlage für die weiteren Beratungen angenommen.

Im Weiteren werden die sektorenübergreifende einheitliche Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit sowie die sektorenspezifische Bewertung der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit dargestellt.

B-8 Medizinische Grundlagen¹⁴⁹

Hierzu führt das IQWiG wie folgt aus:

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und diabetische Retinopathie (DR) sind vaskuläre Erkrankungen der Netzhaut, die zu schwerem irreversiblen Sehverlust bis hin zur Erblindung führen können. In Deutschland steht die AMD an erster Stelle als Ursache für die Erblindung bei Personen über 60 Jahre. Die DR ist in vielen Industrieländern ein häufiger Grund für das Auftreten einer Erblindung im berufsfähigen Alter. Zusammen sind die AMD und DR für etwa die Hälfte aller Erblindungen in Deutschland verantwortlich.

Bei der AMD wird zwischen der trockenen und der feuchten Form unterschieden. Charakteristisch für die trockene AMD ist der langsame Verlust der Sehkraft, der über Monate bis Jahre fortschreitet. Circa 10 bis 15 % der Patienten leiden an einer feuchten (neovaskulären) AMD (nAMD). Die nAMD ist durch die Neubildung poröser Blutgefäße im subretinalen Raum gekennzeichnet. Durch die undichte Gefäßwand treten Flüssigkeit und Blut aus, dabei wird insbesondere die Makula, das Netzhautzentrum, in dem sich der Bereich des schärfsten Sehens (Fovea) befindet, beschädigt. Folglich nimmt die Sehschärfe ab und es kann zu Verzerrungen (Metamorphopsien¹⁵⁰) oder Ausfällen im Gesichtsfeld (Skotomen) kommen.

Etwa ein Drittel aller Menschen mit Diabetes sind von einer DR betroffen, die infolge eines erhöhten Blutzuckerspiegels auftritt. Diese Erkrankung bleibt lange symptomlos. Erst später nimmt der Patient eine Verminderung der Sehfähigkeit wahr. Im Verlauf der DR wird zwischen dem nicht proliferativen und dem proliferativen Stadium unterschieden. Bei der nicht prolifera-

¹⁴⁹ Die Textierung entspricht wörtlich dem Kapitel 1 Hintergrund des IQWiG-Abschlussberichts ohne die dort aufgeführten Literaturverweise. Im Stellungnahmeverfahren wurden hierzu inhaltliche Anmerkungen gemacht, die im Folgenden als Fußnoten eingefügt wurden.

¹⁵⁰ Laut Auskunft der DOG, der DR und des BVA lautet der korrekte Begriff „Metamorphopsie“

tiven DR treten Ausstülpungen (Mikroaneurysmen) der Blutgefäße und Blutungen in der Netzhaut auf¹⁵¹. Bei der proliferativen DR bilden sich neue, fragile Gefäße, die in die Netzhaut und den Glaskörper einwachsen und so zu einer Glaskörperblutung und Netzhautablösung führen können. Bei beiden Formen der DR kann die diabetische Makulopathie auftreten, eine durch Diabetes bedingte Erkrankung der Netzhautmitte. Eine Form der diabetischen Makulopathie ist das diabetische Makulaödem (DMÖ). Das Ödem in der Makula entsteht durch die erhöhte Permeabilität der Blutgefäße. Charakteristisch sind neben der Netzhautschwellung Lipidablagerungen (harte Exsudate). Es wird differenziert zwischen einem DMÖ mit und ohne Fovea-beteiligung.

Die Diagnostik und Indikationsstellung bei der nAMD und dem DMÖ erfolgen über die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus), Prüfung auf Metamorphopsien¹⁵², die stereoskopische Fundusuntersuchung, die Fluoreszenzangiografie (FAG) und die optische Kohärenztomografie (OCT). Die FAG gilt dabei als diagnostische Standardmethode für die Erstdiagnose der nAMD¹⁵³. Bei dieser Diagnostik wird dem Patienten fluoreszierender Farbstoff intravenös verabreicht. Mit einer Funduskamera wird das Einströmen des Farbstoffs in die Netzhaut- und Aderhautgefäße dokumentiert. Dabei kann beobachtet werden, an welchen Stellen Farbstoff aus den Gefäßen der Netzhaut in das umliegende Gewebe austritt

Die OCT ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, mit dem Netzhautstrukturen, ähnlich wie in einem histologischen Schnitt, hochauflösend abgebildet werden können. Dabei wird ein Lichtstrahl auf die Netzhaut projiziert. Durch die Messung des reflektierten und gestreuten Lichts der verschiedenen Netzhautschichten erzeugt die OCT zwei- und dreidimensionale Aufnahmen, die eine objektive und quantitative Beurteilung der Netzhaut zulassen. Mittels OCT können intra- und subretinale Strukturen wie zum Beispiel Flüssigkeitsansammlungen, Narbenprozesse und Veränderungen der Netzhautdicke beurteilt werden. In der Praxis kommen hauptsächlich 2 Arten von OCT-Geräten zur Anwendung: das ältere Verfahren, die Time-Domain OCT (TD-OCT), und die Spectral-Domain OCT (SD-OCT). Die SD-OCT stellt dabei eine technische Weiterentwicklung der TD-OCT dar. Durch die erhöhte Messgeschwindigkeit wird die Bildauflösung unter Anwendung der SD-OCT verbessert. Außerdem lässt sich auf den Aufnahmen der SD-OCT ein spezifisches anatomisches Areal auf der Netzhaut räumlich zuordnen, was insbesondere für die Verlaufsuntersuchungen von Vorteil sein könnte.

Für die medikamentöse Behandlung der nAMD und des DMÖ stehen sowohl Antagonisten der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) als auch Kortikosteroidpräparate¹⁵⁴ zur Verfügung. Beide Medikamente werden durch eine intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM) verabreicht. Kortikosteroide haben eine antientzündliche und abschwellende Wirkung und führen zu einer Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke. Sie werden beim DMÖ eingesetzt. VEGF-Inhibitoren hemmen die krankhafte Gefäßneubildung und kommen bei der Behandlung der nAMD und des DMÖ zur Anwendung. Die Therapie mit VEGF-Inhibitoren kann kontinuierlich oder bedarfsabhängig durchgeführt werden. Innerhalb des kontinuierlichen Behandlungsschemas erhält der Patient in fixen Abständen (in der Regel in monatlichen Intervallen) eine Injektion. Die Behandlung nach Bedarf sieht vor, dass meist nach einer Initialtherapie mit 3 (nAMD) oder 4 (DMÖ) Injektionen mit monatlichem Abstand die Wiederbehandlung in Abhängigkeit von primär morphologischen Kriterien erfolgt. Eine Strategie ist, bei gleichbleibenden Kontrollintervallen befundabhängig zu injizieren (Pro-re-nata-Schema). Eine weitere Option ist, dass die Intervalle der Kontrolltermine, die immer mit einer Injektion zusammen erfolgen, in Abhängigkeit vom Befund verlängert oder wieder verkürzt

¹⁵¹ Im Stellungnahmeverfahren wurde durch die Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass auch neuro-degenerative Pathomechanismen vor allem in frühen Stadien zu morphologischen Veränderungen der neurosensorischen Netzhaut auftreten können, die für die Visusprognose entscheidend sein können. Diese können am besten mittels OCT erfasst werden.

¹⁵² Laut Auskunft der DOG, der DR und des BVA lautet der korrekte Begriff „Metamorphopsie“

¹⁵³ Durch die DOG, die RG und den BVA wurde darauf hingewiesen, dass die FAG zwar einen wichtigen Bestandteil der Basisdiagnostik darstellt, aber auch die frühere Standarddiagnostik neben der Visusbestimmung immer eine Kombination aus beiden genannten Verfahren umfasst hat.

¹⁵⁴ Durch die DOG, die RG und den BVA wurde im Stellungnahmeverfahren darum gebeten, im Sinne einer Klärstellung darauf hinzuweisen, dass Kortikosteroid-Präparate bei der Behandlung der nAMD kontraindiziert sind.

werden („treat and extend“-Schema). Bei der Verlaufskontrolle wird üblicherweise neben der morphologischen Beurteilung (OCT) auch der bestkorrigierte Visus erfasst und eine Fundusuntersuchung durchgeführt. Der Patient soll ergänzend eine Anleitung zur Selbstkontrolle seines Sehvermögens erhalten. Zwischen den Verlaufskontrollen kann der Betroffene zum Beispiel mithilfe des Amsler-Gitter-Tests sein Sehvermögen eigenständig prüfen.

VEGF-Inhibitoren sind seit etwa dem Jahr 2006 der bedeutendste Ansatzpunkt in der Behandlung der nAMD und des DMÖ mit fovealer Beteiligung. Für die Verlaufsbeobachtung und Steuerung der Therapie mit VEGF-Inhibitoren ist die OCT ein häufig eingesetztes Verfahren, jedoch gilt die Evidenzlage zum Nutzen der OCT bisher als unzureichend.

B-9 Gegenstand der Nutzenbewertung

Vorliegend wird die Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ) bewertet.

Die OCT wurde 1991 als neues Bildgebungsinstrument vorgestellt und in der Fachwelt sehr schnell aufgenommen, da sie als nicht-invasives Verfahren vollkommen neue diagnostische Möglichkeiten bot. Seit 2002 ist die time-domain (TD) OCT (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA. USA) kommerziell erhältlich, die eine axiale Auflösung von bis zu 10 µm und eine Scan-Geschwindigkeit von 400 axialen Scans pro Sekunde bietet. Seit 2004 sind hochauflösende spectral-domain (SD) Geräte auf dem Markt (z.B. Spectralis HRA+OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Deutschland), Cirrus HD-OCT (Carl-Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA. USA), Triton (Topcon, Tokyo, Japan), RS 3000/Retina Scan Duo (Nidek/Oculus, Japan). SD-OCT haben mit bis zu 1-6 µm eine höhere axiale Auflösung und eine kürzere Aufnahmezeit als TD-OCT; dadurch können Bewegungsartefakte reduziert werden.

Im direkten Vergleich unterscheiden sich die genannten Verfahren u.a. in der Darstellungsschärfe anatomischer Strukturen und können somit Einfluss auf die Therapieentscheidung im Rahmen einer OCT-gesteuerten anti-VEGF Therapie haben (Präsenz subretinaler Flüssigkeit, Präsenz oder Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung, Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume, Zunahme einer serösen Pigmentepithelabhebung).

Gegenwärtig wird von den augenärztlichen Fachverbänden die Anwendung der SD-OCT empfohlen^{155, 156}. Die verschiedenen SD-Geräte und deren (automatisierten) Analysealgorithmen unterscheiden sich untereinander im Hinblick auf Darstellung, Quantifizierung und Beurteilung der dargestellten Strukturen. Nach einer Recherche auf den Internetseiten der Hersteller werden in Deutschland gegenwärtig (Stand: Oktober 2017) mindestens 14 OCT Geräte von mindestens 7 Herstellern vertrieben. Um im Verlauf der Erkrankung und der durchgeführten Therapie eine Vergleichbarkeit der diagnostischen Ergebnisse herzustellen und morphologische Veränderungen sicher erkennen zu können, sollte der Patient daher bei allen Untersuchungen soweit möglich mit demselben Gerät untersucht werden. Mittels OCT können intra- und subretinale Strukturen wie zum Beispiel Flüssigkeits-Ansammlungen, Verdickungen und Narbenprozesse in einzelnen Schichten und Veränderungen der Netzhautdicke beurteilt werden.

Auf der Grundlage des Beratungsantrages gemäß § 135 Abs. 1 SGB V prüft der G-BA die OCT im Rahmen der Diagnostik und der Therapiesteuerung der intravitrealen Medikamentengabe bei der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie dem diabetischen Makulaödem (vgl. Kap. A.1).

Da die Beurteilung des Nutzens der OCT mit Blick auf die Bedeutung der sich anschließenden Therapie erfolgt, handelt es sich bei dem hier zu bewertenden medizinischen Vorgehen

¹⁵⁵ Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands; Therapie der diabetischen Makulopathie; April 2013

¹⁵⁶ Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands; Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien; November 2014

letztlich um eine diagnostisch-therapeutische Kette, bei der die Wirkung der intravitreal verabreichten zugelassenen Medikamente maßgeblich zum Nutzen der gesamten Kette beiträgt.

Für die differentialdiagnostische Beurteilung der Grenzfläche zwischen Netzhaut und Glaskörper, deren Störung zu gleichen Symptomen wie die nAMD oder das diabetische Makulaödem führen kann, ist die SD-OCT ein Standardverfahren und Grundlage für international anerkannte Klassifizierungen.

B-10 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Die im G-BA durchgeführte sektorübergreifende Bewertung des Nutzens der OCT hat verschiedene Datenquellen einbezogen, die im Folgenden getrennt dargestellt werden. Neben dem durch den G-BA beauftragten Bericht des IQWiG wurden systematische Übersichtsarbeiten und die Empfehlungen in Leitlinien in die Bewertung einbezogen.

B-10.1 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichtes¹⁵⁷

B-10.1.1 Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration

Erstdiagnostik der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD)

Der Nutzen oder Schaden der OCT in der Erstdiagnostik von nAMD und DMÖ im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren ist unklar, da hierzu keine Studie identifiziert werden konnte.

Therapiesteuerung der intravitrealen Medikamentengabe

Für den Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung der nAMD ergab sich für den Endpunkt Sehvermögen für Patienten mit vorbehandelter nAMD kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden, und für Patienten mit unvorbehandelter nAMD ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der OCT-gesteuerten IVOM im Vergleich zur monatlichen Behandlung. Bezüglich Schmerzen, Fremdkörpergefühl, unerwünschter Ereignisse und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden zwischen den Therapiesteuerungen für Patienten mit unvorbehandelter nAMD. Für Patienten mit vorbehandelter nAMD lagen hierzu keine Daten vor. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes fand sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für unvorbehandelte Patienten und ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für vorbehandelte Patienten.

Für den Vergleich Sehschärfe + OCT-Steuerung versus Sehschärfe-Steuerung im Rahmen der Behandlung der nAMD ergab sich für die zusätzliche Anwendung der OCT neben der Sehschärfe zur Therapiesteuerung ein Anhaltspunkt für einen Schaden in Bezug auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu einer Therapiesteuerung anhand der Sehschärfe allein in der Gruppe der nAMD-Patienten ohne Vorbehandlung. Bezüglich Sehvermögen, Schmerzen und gesundheitsbezogener Lebensqualität ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden. Zum Endpunkt Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der kombinierten Anwendung der OCT und Sehschärfe.

B-11 Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie

Erstdiagnostik des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie

Der Nutzen oder Schaden der OCT in der Erstdiagnostik von nAMD und DMÖ im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren ist unklar, da hierzu keine Studie identifiziert werden konnte.

¹⁵⁷ IQWiG-Abschlussbericht „Optische Kohärenztomografie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie“ S. iii-iv

Therapiesteuerung der intravitrealen Medikamentengabe

In der Behandlung des DMÖ mit VEGF-Inhibitoren ergab sich für den Vergleich OCT-Steuerung versus Behandlung in festen Abständen folgendes Ergebnis: Unter einem OCT-gesteuerten Treat-and-Extend-Schema fanden sich für die berichteten Endpunkte Sehvermögen und unerwünschte Ereignisse keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen. Für die Endpunkte Schmerzen, Fremdkörpergefühl und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor. Bezüglich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung.

In der Behandlung des DMÖ mit Kortikosteroiden ergab sich für den Vergleich OCT-Steuerung versus Behandlung in festen Abständen folgendes Ergebnis: Unter einer OCT-gesteuerten Pro-re-nata-(PRN) Behandlung zeigten sich für die berichteten Endpunkte Sehvermögen, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen bei Steroid-naiven Patienten. Bezüglich Schmerzen und Fremdkörpergefühl waren keine Daten verfügbar. Hinsichtlich interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes fand sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der OCT-Steuerung.

B-11.1 Ergebnisse aus weiteren systematischen Übersichten

B-11.1.1 Leitlinien und systematische Reviews

Das IQWiG hat für seine Bewertung auch Leitlinien und andere systematische Reviews einbezogen.

Erwähnt wird dabei zunächst der Cochrane Review¹⁵⁸ als weiterer HTA-Bericht; im Weiteren vergleicht das IQWiG die eigenen Ergebnisse mit den Empfehlungen verschiedener Leitlinien: der Nationalen Versorgungsleitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“¹⁵⁹ aus dem Jahr 2015, der Leitlinie Nr. 20 „Diabetische Retinopathie“¹⁶⁰ aus dem Jahr 2011 und der Leitlinie Nr. 21 „Altersabhängige Makuladegeneration AMD“¹⁶¹ ebenfalls von 2015, die vom Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. (DOG) erstellt wurden, den „Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)“ aus dem Jahr 2014¹⁶², und den evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung der AMD („Preferred Practice Pattern Age-Related Macular Degeneration“, 2015)¹⁶³ und der DR („Preferred Practice Pattern Diabetic Retinopathy“, 2014)¹⁶⁴ der American Academy of Ophthalmology (AAO).

Das IQWiG stellt fest, dass die genannten Arbeiten alle zu einem positiven Bewertungsergebnis kommen. „Insgesamt empfehlen die hier zitierten Leitlinien die OCT als Ergänzung zur Diagnostik und in der Therapiesteuerung der IVOM. Damit stehen die Empfehlungen im Widerspruch zum Fazit der Nutzenbewertung [*Anm. des IQWiG*]“¹⁶⁵.

¹⁵⁸ Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD008081. DOI: 10.1002/14651858.CD008081.pub3

¹⁵⁹ Nationale Versorgungs-Leitlinie: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes; Langfassung; Version 1 [online]. 09.2015 [Zugriff: 09.02.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001bl_S3_Netzhautkomplikatoren_Typ-2-Diabetes_2015-09.pdf.

¹⁶⁰ Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinie Nr. 20: diabetische Retinopathie [online]. 22.09.2011 [Zugriff: 19.08.2016]. URL: <http://augeninfo.de/leit/leit20.pdf>.

¹⁶¹ Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Altersabhängige Makuladegeneration AMD: Leitlinie Nr. 21 [online]. 30.10.2015 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://augeninfo.de/leit/leit21.pdf>.

¹⁶² Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol 2014; 98(9): 1144-1167.

¹⁶³ American Academy of Ophthalmology Retina. Age-related macular degeneration [online]. 01.2015 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://www.aao.org/Assets/db935a77-1997-4d60-b850-71b7602f46e2/635582143853270000/age-related-macular-degeneration-ppp.pdf>.

¹⁶⁴ American Academy of Ophthalmology. Diabetic retinopathy [online]. 2014 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014>.

¹⁶⁵ IQWiG Abschlussbericht, Kapitel A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien, S. 136-137

Nicht im IQWiG-Bericht adressiert wird der HTA der französischen Haute Autorité de Santé (HAS), der im Juni 2007 eine Bewertung der „TOMOGRAPHIE DU SEGMENT POSTERIEUR DE L'OEIL PAR SCANOGRAPHIE A COHERENCE OPTIQUE“ vorgelegt hat. Dabei wurden 68 Studien ausgewertet, davon 13 RCTs.

Die Autoren kommen zu folgendem Fazit: „Im Angesicht der in diesem Bericht dargestellten Sachverhalte, wird der Nutzen dieser Methode als ausreichend angesehen. Vor dem Hintergrund der erwarteten Verbesserung der Versorgung, der diagnostischen Güte, der Bedeutung für Diagnostik und Therapie, der Schwere der Erkrankung (Erblindungsrisiko), der Größe der Zielpopulation und der Bedeutung für die öffentliche Versorgung (besonders auch im Bezug auf die Wirtschaftlichkeit) wird der erwartete Nutzen als moderat (Niveau III) angesehen“¹⁶⁶. Auf dieser Basis erfolgte in Frankreich ein Einschluss der OCT für die altersbedingte Makuladegeneration, die Makulaödeme, die diabetische Retinopathie, die vitreoretinalen Traktionssyndrome, die starke Myopie mit chorioidaler Neovaskularisation und das Offenwinkelglaukom.

Übereinstimmend mit dem vom IQWiG gefunden Beleg für den signifikant niedrigeren Aufwand bezüglich der durchgeführten IVOM wurde für die Indikation Makuladegeneration insbesondere die Bedeutung der eingesparten Injektionen hervorgehoben: „Dies ist von besonderer Bedeutung bei Erkrankungen, die regelmäßige Interventionen erfordern, wie die PDT (3-4 Injektionen pro Jahr) oder die Injektion von VEGF-Inhibitoren (3-12 Injektionen pro Jahr)¹⁶⁷.

Die hier beschriebenen systematischen Bewertungen der OCT kommen übereinstimmend mit dem IQWiG zu der Feststellung, dass die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur OCT zwar begrenzt sind. Sie empfehlen aber im Gegensatz zum IQWiG den Einsatz für die primäre Diagnostik sowie die Therapiesteuerung, weil Belege für den Nutzen und Hinweise auf eine Verbesserung der diagnostischen Güte gesehen werden. Eine Reduktion der Anzahl verabreichter IVOM wird dem Einsatz der OCT zugeschrieben.

B-11.2 Bewertung und Abwägung der Ergebnisse zum Nutzen aus Sicht des G-BA

Aufgrund der teilweise vergleichbaren diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen für die in diesem Beratungsverfahren untersuchten Indikationen der AMD und des DMÖ werden die zusammenfassenden Überlegungen des G-BA im Folgenden nur an den Stellen nach Indikationen getrennt diskutiert, an denen die Unterschiede der Erkrankungen oder der entsprechenden Therapie dies erforderlich machen.

In Bezug auf die Eigenschaften der OCT als Primärdiagnostik besteht das Problem, dass keine Quantifizierung von Aussagekraft und Vorhersagewerten zu den Alternativmethoden als alternativen Referenzstandards systematisch untersucht und publiziert wurde.

Die Diagnose der nAMD basiert zudem auf einer Kombination unterschiedlicher Diagnoseverfahren.^{168,169} Eine Beurteilung der diagnostischen Güte der Ergänzung der OCT zu den bisherigen Verfahren (v.a. Ophthalmoskopie und Angiographie) bedarf eines komplexen Studien-Designs und einer differenzierten Zuweisung der einzelnen Diagnostik. Für die Diagnose des

¹⁶⁶ Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels/juin 2007, Classement CCAM : 02.01.03 – code : BZQK001: TOMOGRAPHIE DU SEGMENT POSTERIEUR DE L'OEIL PAR SCANOGRAPHIE A COHERENCE OPTIQUE; S. 7-9 („À la vue des éléments présentés dans ce rapport, le service attendu (SA) est considéré comme suffisant pour cet acte. Compte tenu de l'efficacité diagnostique, de la place dans la stratégie diagnostique et thérapeutique, de la morbidité associée aux pathologies concernées (risques de cécité), de l'importance de l'effectif de la population-cible (supérieure à 1 million de patients) et de l'impact en santé publique (notamment en termes de coût), l'amélioration du service attendu (ASA) est modérée (niveau III) pour cet acte.“)

¹⁶⁷ Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels/juin 2007, Classement CCAM : 02.01.03 – code : BZQK001: TOMOGRAPHIE DU SEGMENT POSTERIEUR DE L'OEIL PAR SCANOGRAPHIE A COHERENCE OPTIQUE; S. 7-9 („Ceci est particulièrement d'intérêt dans les traitements nécessitant de fréquentes interventions, comme la PDT (3 à 4 injections par an) ou l'injection de molécules anti-VEGF (3 à 12 injections par an).“)

¹⁶⁸ Wilde C, Patel M, Lakshmanan A, Amankwah R, Dhar-Munshi S, Amoaku W; Medscape. The diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography for neovascular age-related macular degeneration: a comparison with fundus fluorescein angiography. *Eye (Lond)*. 2015 May;29(5):602-9

¹⁶⁹ Gong J, Yu S, Gong Y, Wang F, Sun X. The Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Comparison with Fundus Fluorescein Angiography. *J Ophthalmol*. 2016; 2016: 7521478

DMÖ wurden die Daten zur diagnostischen Güte im Rahmen einer systematischen Evidenzanalyse zusammengetragen und diskutiert.¹⁷⁰

Da die Beurteilung des Nutzens der OCT mit Blick auf die Bedeutung der sich anschließenden Therapie erfolgt, handelt es sich bei dem hier zu bewertenden medizinischen Vorgehen letztlich um eine diagnostisch-therapeutische Kette, bei der die Wirkung der intravitreal verabreichten zugelassenen Medikamente maßgeblich zum Nutzen der gesamten Kette beiträgt. Allerdings gibt es keine Studien, die den Nutzen der größeren Sensitivität der OCT und deren Einfluss auf die Behandlung in der diagnostisch-therapeutischen Kette demonstriert haben.

Die beiden Indikationen sind zudem chronische Erkrankungen. Leider kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Therapie zu einer dauerhaften Heilung führt. Somit ist insbesondere für die AMD zu berücksichtigen, dass Kontrollen und Behandlungen bis zum Lebensende erfolgen. Für längere Behandlungszeiträume ermöglicht die Anwendung der OCT durch die Beurteilung von Aktivitäts- und Abbruchkriterien somit für den individuellen Patienten die Umstellung von einer lebenslangen, fixen Behandlung auf eine bedarfsabhängige Therapie. Auf diese Weise können mit der belegten Reduktion des Interventions- und Erkrankungsbedingten Aufwands auch Risiken der Therapie reduziert werden.

Das IQWiG hat ebenfalls keine Daten für den Nutzen oder die Berechtigung einer ausschließlich Visus-gesteuerten Behandlung identifiziert, die darüber hinaus nicht der Vorgabe der Fachinformationen der zugelassenen VEGF-Inhibitoren entspräche. Wenn es kein diagnostisches Verfahren zur Steuerung der Therapie gibt, bliebe in der Konsequenz nur eine fixe, lebenslange Therapie.

B-11.2.1 Stellenwert der OCT für die Primärdiagnostik

Wie im IQWiG Bericht zusammengefasst, liegen weder für die AMD noch für das DMÖ aussagekräftige RCTs zur Bewertung der OCT als Diagnoseverfahren im Rahmen der Erstdiagnose (Therapieeinleitung) im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren vor. Die OCT wird jedoch ausnahmslos in kontrollierten IVOM-Studien und Zulassungsstudien^{171 172 173 174 175 176}, nicht nur zur Therapiesteuerung, sondern auch zur Primärdiagnostik und Indikationsstellung eingesetzt. Die NVL formuliert daher auch eine starke Empfehlung für den Einsatz der OCT zur Indikationsstellung der IVOM beim diabetischen Makulaödem (Expertenkonsens).¹⁷⁷ Die Bedeutung der OCT im Rahmen der Primärdiagnostik wird ebenfalls in den aktuellen EURETINA Guidelines¹⁷⁸ hervorgehoben.

Dabei rechtfertigen folgende Punkte maßgeblich die anzunehmende Verbesserung der Aussagekraft und der diagnostischen Güte:

7. Nicht-invasive Erhebung morphologischer Parameter

¹⁷⁰ Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 7; 1: CD008081

¹⁷¹ Im IQWiG-Bericht wurden vier Studien zur nAMD ausgewertet (CATT [IQWiG-Literaturstellen Nr. 26-52], IVAN [IQWiG-Literaturstellen Nr. 51-58], TREX-AMD [IQWiG-Literaturstelle Nr. 59] und OCTAVE [IQWiG-Literaturstelle 60]). Für das DMÖ wurden zwei Studien heran gezogen: TREX-DME [IQWiG-Literaturstelle Nr. 61] und OZDRY [IQWiG-Literaturstelle Nr. 62]).

¹⁷² Brown DM et al. (2009) Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116: 57-65

¹⁷³ Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014 Jan;121(1):193-201

¹⁷⁴ Bressler et al. (2014) Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: results from RIDE and RISE. *Ophthalmology.* 121:2461–2472.

¹⁷⁵ Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011 Apr;118(4):615-25

¹⁷⁶ Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, Boyer DS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Holz FG. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology.* 2016 Nov;123(11):2376-2385

¹⁷⁷ NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes Langfassung 2. Auflage, Version 1; Empfehlung 3.6. S. 20

¹⁷⁸ Schmidt-Erfurth. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017

Die Nutzung der OCT ermöglicht eine präzisere Darstellung morphologischer Strukturen der Netzhaut und die Quantifizierung vorhandener Läsionen, und damit eine differenziertere Indikationsstellung für die IVOM zur Erstbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor bei der exsudativen AMD und dem DMÖ. Dabei werden Informationen gewonnen, die einen Mehrwert über die Standard-Diagnostik (Visus, Beurteilung des Augenhintergrundes, Fluoreszeinangiographie) hinaus darstellen¹⁷⁹.

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, die Retinologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte weisen in ihrer Stellungnahme konkrete im SD-OCT erkennbare Kriterien zur Erkennung einer Behandlungsnotwendigkeit bei der AMD und für die Erfassung der Krankheitsaktivität aus¹⁸⁰:

- Präsenz von subretinaler Flüssigkeit
- Persistenz oder Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung
- Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume
- Zunahme einer serösen Pigmentepithelabhebung.

8. Verbesserung der Sensitivität des Nachweises von Netzhautödemen

Die Netzhautdicke kann mit einer hohen axialen Auflösung und Reproduzierbarkeit bestimmt werden. So kann ein DMÖ mit der OCT früher¹⁸¹ detektiert werden. Neben der besseren Sensitivität^{182,183} liefert die Quantifizierung im Rahmen der klinischen Untersuchung einen relevanten Parameter, sodass eine Zunahme als ein Kriterium für die IVOM-Indikation genutzt werden kann. Mit der OCT kann eine Gruppe von Patienten identifiziert werden, die trotz Makulaödem noch keine Visusminderung und noch kein fundoskopisch sichtbares Makulaödem haben. Zahlreiche Therapiestudien weisen aber darauf hin, dass eine frühere Diagnose und ein früherer Therapiebeginn mit einer günstigeren Prognose hinsichtlich des Erhalts der Sehfähigkeit verbunden sind.^{184 185}

¹⁸⁶ Anschließend kann zusätzlich das Ansprechen der IVOM und auch ein Nicht-Ansprechen im Verlauf der Behandlung quantitativ deutlich besser erfasst werden. Daneben können mit Hilfe der OCT auch subretinale oder intraretinale Flüssigkeitseinlagerungen beurteilt werden¹⁸⁷.

9. Lokalisierung der intraretinalen Flüssigkeit

Die OCT ermöglicht beim DMÖ im Vergleich zur Fundoskopie und zur FAG eine bessere Beurteilung der fovealen Beteiligung, die ein obligates Einschlusskriterium für die IVOM-Indikation beim DMÖ ist; auch wenn fundoskopisch keine Beteiligung der Fovea und keine symptomatisch auffällige Visuseinschränkung vorliegt, kann bei fovealem

¹⁷⁹ Jaissle GB, Empfehlung für die Durchführung von intravitrealen Injektionen - Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschland (BVA). Klin Monatsbl Augenheilkd 2005

¹⁸⁰ Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands; Therapie der diabetischen Makulopathie; April 2013; S. 3

¹⁸¹ Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 7; 1: CD008081

¹⁸² Goebel W. Retinal thickness in diabetic retinopathy: comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. Retina. 2006

¹⁸³ HAS: Classement CCAM : 02.01.03 – code : BZQK001. TOMOGRAPHIE DU SEGMENT POSTERIEUR DE L'OEIL PAR SCANOGRAPHIE A COHERENCE OPTIQUE 2007

¹⁸⁴ Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011 Apr;118(4):615-25

¹⁸⁵ Bressler et al. (2014) Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: results from RIDE and RISE. Ophthalmology. 121:2461–2472.

¹⁸⁶ Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, Boyer DS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Holz FG. Intravitreal aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology. 2016 Nov;123(11):2376-2385

¹⁸⁷ Hufendiek, K. Strategies of Intravitreal Injections with Anti-VEGF: "Pro re Nata versus Treat and Extend" Klin Monatsbl Augenheilkd © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York

Ödem in der OCT dennoch eine Behandlungsbedürftigkeit gegeben sein. Die Primärdiagnostik ist hier von Bedeutung für die Diskussion der Therapieoptionen.^{188,189,190}

10. Identifikation und Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen

Die morphologischen Veränderungen der Netzhaut durch eine vitreomakuläre Adhärenz oder Traktion können meist nur mittels OCT erkannt werden¹⁹¹. Die bessere Differenzialdiagnostik hat relevante Konsequenzen für die Beurteilung der Visusprognose, Therapieoptionen und Notwendigkeit einer Behandlung.

11. Berücksichtigung prognostischer Kriterien

Die OCT ermöglicht die Beurteilung prognostisch relevanter Kriterien¹⁹². So können beispielsweise fortgeschrittene Atrophien der Netzhaut und des Pigmentepithels identifiziert werden, die eine Behandlung im Sinne einer Visusverbesserung wenig aussichtsreich erscheinen lassen¹⁹³.

12. Diagnostik bei Kontraindikationen invasiver Bildgebung

Die OCT steht für solche Patienten als Verfahren zur Verfügung, bei denen wegen einer allergischen Reaktion auf Fluorescein keine FAG möglich oder mit erhöhten Risiken verbunden ist.¹⁹⁴

Die DOG, die Retinologische Gesellschaft und der BVA halten aus den genannten Gründen in ihrer Stellungnahme zur Therapie der diabetischen Makulopathie die SD-OCT-Untersuchung als Bestandteil der Basisdiagnostik für unverzichtbar¹⁹⁵. In einem Cochrane-Report wurde die OCT als neuer Referenzstandard in der Diagnostik des DMÖ identifiziert.¹⁹⁶

Obwohl also für die OCT im Rahmen der Primärdiagnostik weder für die AMD noch für das DMÖ vergleichende Studien mit hoher Ergebnissicherheit vorliegen, finden sich durchaus wissenschaftliche Erkenntnisse, die von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften und auch in dem genannten Cochrane-Report für ausreichend belastbar bewertet werden. Besonders hervorzuheben sind hier die differentialdiagnostische Abklärung von AMD und DMÖ zur Abgrenzung einer Reihe weiterer Erkrankungen der Netzhaut sowie die Beurteilung der Visusprognose vor Beginn einer Behandlung mittels IVOM.

B-11.2.2 Stellenwert der OCT für die Therapiesteuerung

Besser untersucht ist die Bedeutung der OCT für die Therapiesteuerung der IVOM-Therapie, insbesondere bei pro-re-nata (PRN)-gestützten Algorithmen.

3. Vergleich OCT-gesteuerter Therapie mit fester monatlicher Behandlung über zwei Jahre der IVOM-Therapie

Für das **initiale Therapieansprechen** beschreibt das IQWiG, dass sich bei Patienten mit vorbehandelter nAMD für den Endpunkt Sehvermögen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden, aber bei Patienten mit unvorbehandelter nAMD ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der IVOM mit bedarfsabhängigem (PRN) Schema, das hauptsächlich auf der OCT basiert, im Vergleich zur monatlichen Behandlung ergeben habe.

¹⁸⁸ NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes Langfassung. 2. Auflage, Version 1. Abschnitt 5.2.3.2 Makulaödem mit Foveabeteiligung. S. 30

¹⁸⁹ Hirano T, Iesato Y, Toriyama Y, Imai A, Murata T. Detection of fovea-threatening diabetic macular edema by optical coherence tomography to maintain good vision by prophylactic treatment. *Ophthalmic Res.* 2014;52(2):65-73.

¹⁹⁰ Bressler SB, Glassman AR, Kitchens JW, Melia M, Schlossman DK. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network 1, Bressler NM, Miller KM, Beck RW. Observational study of subclinical diabetic macular edema. *Eye (Lond).* 2012 Jun;26(6):833-40.

¹⁹¹ Haritoglou C. Diabetische Makulopathie. *Der Ophthalmologe* 2015

¹⁹² Schmidt-Erfurth. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017

¹⁹³ Stellungnahme von DOG, Retinologische Gesellschaft und BVA, Therapie der diabetischen Makulopathie, April 2013 (http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_DMÖE_2014_04.pdf)

¹⁹⁴ Ha SO, Kim DY, Sohn CH, Lim KS. Anaphylaxis caused by intravenous fluorescein: clinical characteristics and review of literature. *Intern Emerg Med.* 2014 Apr;9(3):325-3

¹⁹⁵ BVA, DOG und RG Kurzstellungnahme Zentrale Aspekte zur Durchführung und Indikationsstellung der IVOM - Stand Juni 2017

¹⁹⁶ Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 7; 1: CD008081

Dies fußt auf Responderanalysen, in denen allein eine Verdopplung der Sehschärfe (Verbesserung von 15 ETDRS Buchstaben auf der ETDRS-Tafel) als Kriterium des Behandlungserfolgs zugrunde gelegt wurde, während in den meisten Studien (CATT, IVAN, TREX-AMD) die mittlere Visusänderung der primäre Endpunkt war. Zudem war der für die Responderanalyse gewählte Schwellenwert sehr hoch gewählt, obwohl das IQWiG selbst eine Verbesserung von 10 ETDRS Buchstaben als "konservative Bewertung für die Verbesserung" ansieht¹⁹⁷, wurde dies in der metaanalytischen Zusammenstellung der Publikationen nicht berichtet, sondern nur die Verbesserung um 15 Buchstaben.

In den Bewertungen des IQWiG bleibt zudem unberücksichtigt, dass die AMD-Studien zu einem nicht unerheblichen Teil Patienten mit einem relativ guten Ausgangsvisus eingeschlossen hatten, bei denen eine Verbesserung des Visus um 15 oder auch 10 Buchstaben kaum möglich war. Die Probleme oder die Notwendigkeit einer Adjustierung des Visus als Parameter wurden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Wirkstoffen bereits mehrfach mit dem IQWiG diskutiert, ohne dass in dem Bericht funktionelle Bereiche Berücksichtigung fanden oder einfache Lösungsansätze etabliert wären. Daher muss vor allem auch in die Betrachtung einbezogen werden, dass bei AMD das vordringliche und realistische Therapieziel der Visuserhalt ist – nicht die Verbesserung des Visus. Die eingeschlossenen Studien haben eindeutig belegt, dass dieses Therapieziel der Visusstabilisierung sowohl mit einem starren Therapieschema als auch bei einer PRN-Strategie mit OCT erreicht werden konnte. Bei Patienten mit unvorbehandelter nAMD zeigt die vom IQWiG vorgenommene metaanalytische Zusammenfassung des Endpunktes Sehschärfe basierend auf den Mittelwertdifferenzen, dass bei einer Nichtunterlegenheitsschwelle von einer Differenz von 5 EDTS-Buchstaben die OCT-gesteuerte IVOM im Vergleich zur monatliche Behandlung nicht unterlegen ist. Die Wahl des Schwellenwerts von 5 Buchstaben Die Wahl des Schwellenwerts von 5 Buchstaben basiert auf der CATT-Studie, die als Nichtunterlegenheitsstudie geplant war. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass auch die OCT gesteuerten PRN-Strategien initial, also in den ersten Monaten, mit einem festen Schema beginnen.

Bei einer **Therapiesteuerung über einen Zeitraum von zwei Jahren** konnte in der CATT-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten eine Nicht-Unterlegenheit der PRN-gesteuerten Therapie mit OCT im Vergleich mit einem starren monatlichen Schema in Bezug auf den Visusverlust festgestellt werden; dort war von den Autoren bei einer definierten Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 5 ETDRS Buchstaben eine Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf den Visus bestätigt worden.

4. Vergleich OCT-gesteuerter Therapie mit fester monatlicher Behandlung über Zeiträume der IVOM-Therapie von über zwei Jahren

Die vom IQWiG berücksichtigten Studien liefern keine Informationen zum eventuellen Zusatznutzen oder der Nichtunterlegenheit einer OCT-gesteuerten Therapie über einen Zeitraum von mehr als 24 Monaten. Weil es sich aber bei AMD und DMÖ allerdings um chronische Erkrankungen handelt, macht es allerdings Sinn, längere Behandlungszeiträume zu berücksichtigen. Es gibt keine Daten zu einer monatlichen Therapie für Zeiträume von mehr als 36 Monaten, die den Abbruch oder die Lebens-lange Fortsetzung einer monatlichen IVOM-Therapie rechtfertigen würden. Das IQWiG hat keine hochwertigen Studien zu einer Therapiesteuerung ohne OCT identifiziert.

Nicht innerhalb des IQWiG-Berichts berücksichtigt wurden Daten und wissenschaftliche Erkenntnisse auf geringerem Evidenzniveau. Obwohl beispielsweise die Fünf-Jahresdaten der CATT-Studie wegen der ab dem dritten Jahr offen gelassenen Therapie, vorsichtig im Sinne einer Kohortenstudie interpretiert werden müssen, gab es auch über den längeren Beobachtungszeitraum keinen Anhaltspunkt für eine Unterlegenheit

¹⁹⁷ IQWiG Abschlussbericht Abschnitt A3.3.1.2.1.1; S. 77

der OCT-gesteuerten Therapie (bei vergleichbarer Therapie der Behandlungsarme nach den ersten beiden Jahren¹⁹⁸).

Die DOG, die Retinologische Gesellschaft und der BVA fassen die genannten Aspekte in ihrer Stellungnahme zusammen: Es seien häufige Kontrollen von bestkorrigiertem Visus und Fundusbefund mit OCT und Ophthalmoskopie erforderlich. Die Eignung des Visus als alleiniges Wiederbehandlungskriterium sei jedoch nicht ausreichend belegt. Die SD-OCT-Bildgebung ermögliche eine sichere Lokalisation und objektive Vergleichbarkeit der morphologischen Befunde im Verlauf und sei deswegen als Ergänzung zur binokularen Funduskopie erforderlich. In ihrer Stellungnahme zu therapeutischen Strategien der Anti-VEGF-Therapie bei der **neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration** (nAMD; Stand November 2014) betonen die DOG, die Retinologische Gesellschaft und der BVA, dass eine SD-OCT-Untersuchung als Basis für die Verlaufsbeobachtung für zentral gehalten wird und „bei allen Verlaufsbeurteilungen einbezogen werden müsse“¹⁹⁹.

Für die Therapie des DMÖ formuliert die NVL eine starke Empfehlung für den Einsatz der OCT zur Verlaufskontrolle im Laufe der Behandlung mit intravitrealen Medikamenten (Expertenkonsens)²⁰⁰. Die Cochrane Collaboration kommt 2015 in ihrem Review zur OCT bei DMÖ zu einer ähnlichen Schlussfolgerung: „Therefore, the increasing availability of OCT devices, together with their precision and the ability to inform on retinal layer structure, now make OCT widely recognised as the new reference standard for assessment of DMO, even in some screening settings. Thus, this review will not be updated further.“²⁰¹.

Zusammenfassend kann für die Therapiesteuerung in Abhängigkeit von der Bewertung der klinischen Relevanz der in den verschiedenen Studien gefundenen Unterschiede zwischen starrer und bedarfsabhängiger, überwiegend auf OCT basierender Vorgehensweise in Bezug auf den Visus, **die Nicht-Unterlegenheit von PRN-Vorgehensweisen mit OCT** gegenüber einem starren Behandlungsschema mit monatlicher IVOM nach zwei Jahren festgestellt und darüber hinaus zumindest angenommen werden. Darüber hinaus liegen keine wissenschaftlichen Belege für die rein visusgestützte Therapiesteuerung der IVOM-Therapie vor.

B-11.2.2.1 Verringerung des Schadenspotentials der IVOM

Das IQWiG attestiert im Bezug auf den „interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand“ einen Beleg für einen Nutzen für unvorbehandelte Patienten und einen Hinweis für einen Nutzen für vorbehandelte Patienten. Für das DMÖ wird ein Anhaltspunkt für einen Nutzen beschrieben – unabhängig vom verwendeten Medikament und unabhängig von der Art der Therapiesteuerung (PRN oder Treat and Extend).

In Vorbericht und statistischem Analyseplan hatte das IQWiG in Entsprechung der Beauftragung - die „Anzahl der intravitrealen Injektionen (IVOM)“ als patientenrelevanten Endpunkt aufgenommen. Demgegenüber wurde die Anzahl der IVOM im Abschlussbericht nur noch als „erkrankungsbedingter Aufwand ergänzend dargestellt, und nicht mehr als Morbiditätsendpunkt gewertet“. Das IQWiG führt hierzu aus, dass es anlässlich einer Stellungnahme eines pharmazeutischen Herstellers zum Vorbericht den Sachverhalt überprüft und korrigiert habe, um gegenüber der im AMNOG-Verfahren getroffenen Entscheidung konsistent zu sein. In einem Verfahren aus dem Bereich Arzneimittel nach § 35a SGB V zum VEGF-Inhibitor Aflibercept in der Indikation nAMD (Vorgangsnummer 2012-12-15-D-052) war der Endpunkt „Anzahl der intravitrealen Injektionen“ vom IQWiG im damaligen Verfahren als nicht patientenrelevant eingestuft worden, weil der pharmazeutische Unternehmer zum damaligen Zeitpunkt keinen damit verbundenen Patientennutzen belegen konnte. Die Änderung gegenüber Beauftragung

¹⁹⁸ Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL 3rd, Fine SL. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016 Aug;123(8):1751-61

¹⁹⁹ Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. November 2014

²⁰⁰ NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes Langfassung 2. Auflage, Version 1; Empfehlung 3.6. S. 20

²⁰¹ Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 7; 1: CD008081

und Analyseplan bedeutet also nicht, dass die Patientenrelevanz der Anzahl an Behandlungen geprüft oder gar ausgeschlossen wurde.

Unabhängig von der gegenüber dem Vorbericht geänderten Vorgehensweise des IQWiG ist vor dem Hintergrund der oben dargestellten Nicht-Unterlegenheit der OCT-gesteuerten Therapie hinsichtlich des mittleren Visusverlaufs gegenüber einem starren Behandlungsschema die Reduktion des interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes im Sinne einer Reduktion potenzieller Schadensereignisse zu berücksichtigen. **Die Verringerung eines kumulativen Schadensrisikos ist bei ansonsten nicht unterlegenem Behandlungserfolg als patientenrelevanter Nutzen zu werten.**

Im Zusammenhang mit der zuvor beschriebenen Nicht-Unterlegenheit wird **die Bedeutung der OCT für die Reduktion des Schadenspotentials durch IVOM** in der systematischen Zusammenstellung des IQWiG deutlich. Unzweifelhaft ist die IVOM eine invasive Maßnahme mit möglichen eingriffsbedingten Komplikationen. Für die Bewertung eines Verfahrens ist insbesondere die Schwere möglicher eingriffsbedingter Komplikationen zu berücksichtigen. Die Anzahl der Behandlungen ist für die Risikobewertung der IVOM von Bedeutung, da das unmittelbar mit jedem Eingriff verknüpfte Schadenspotenzial evident ist. Es ist davon auszugehen, dass unter Berücksichtigung des mittleren Erkrankungsalters von 78 Jahren bei AMD und von 68 Jahren bei DMÖ aufgrund der Lebenserwartung^{202,203} der Patienten mit einem längeren Zeitraum der Behandlungsnotwendigkeit und damit rezidivierender Behandlungen zu rechnen ist. Auch wenn die IVOM-Frequenz in Anpassung an die Aktivität der Erkrankung reduziert wird, erhöht sich das IVOM-assoziierte Risiko kumulativ mit der Länge der Erkrankungsdauer und der Anzahl der notwendigen IVOM.

Das gravierendste Schadenspotential der IVOM liegt in den infektiösen Komplikationen: Bei der **Endophthalmitis** im Rahmen einer anti-VEGF-Therapie handelt es sich um ein Schadensereignis, bei dem es auch nach einer geeigneten Behandlung sogar zur Erblindung kommen kann. Die Inzidenz der Endophthalmitis liegt nach großen aktuellen Serien bei etwa 2 – 8/10.000 Injektionen und ist damit für die einzelne IVOM selten^{204,205,206}. Das Risiko der Behandlung muss aber - wie oben ausgeführt - kumulativ über die gesamte Laufzeit der Behandlung bewertet werden. Unter einer monatlichen Behandlung liegt das kumulative Risiko für die Betroffenen proportional zur Behandlungsdauer pro behandeltem Auge zwischen 1 zu 208 und 1 zu 52 in 2 Jahren (48 – 192/10.000). Daten aus unabhängigen Registern bestätigen mittlerweile, dass das kumulative Risiko pro Patient proportional zur Anzahl der Behandlungen steigt²⁰⁷.

Obwohl keine vom IQWiG eingeschlossene Studie über eine ausreichend große Fallzahl verfügt, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen über die Laufzeit der Behandlungen feststellen zu können, weisen die Unterschiede der absoluten Häufigkeiten in den vom IQWiG eingeschlossenen Studien bereits auf das höhere Risiko einer Infektion hin, wenn nicht bedarfsabhängig (PRN) und damit auch nicht OCT-basiert gesteuert wird. In der CATT-Studie trat eine Endophthalmitis häufiger unter einer monatlichen Behandlung auf (6/587 Patienten im 1. Jahr bzw. 10 auf 263 Patienten in zwei Jahren (1/26)) als unter der überwiegend OCT-gesteuerten PRN (0/598 Patienten im 1. Jahr bzw. 1 auf 515 Patienten in zwei Jahren)^{208 209}. Zahlen aus dem deutschen Versorgungskontext weisen darauf hin, dass nicht selten mehrere

²⁰² Ziemssen F, Feltgen N, Holz FG, Guthoff R, Ringwald A, Bertelmann T, Wiedon A, Korb C. OCEAN study group. Demographics of patients receiving Intravitreal anti-VEGF treatment in real-world practice: healthcare research data versus randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol.* 2017 Jan 19;17(1):7.

²⁰³ Statistisches Bundesamt. (<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/LebenserwartungDeutschland.html>) Lebenserwartung in Deutschland Zugriff am 25.09.17

²⁰⁴ Dossarps, *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):17–25.

²⁰⁵ The CATT Research Group* *N Engl J Med* 2011; 364:1897-1908

²⁰⁶ Brown, *Ophthalmology* 2009; 116: 57-65

²⁰⁷ Daien, et al. Incidence and Outcomes of Infectious and Noninfectious Endophthalmitis after Intravitreal Injections for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2018; 125(1): 66-74.

²⁰⁸ Vgl. IQWiG Bericht, Abschnitt A.43. S. 93

²⁰⁹ Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Ophthalmology.* (2012)

Operationen und eine schlechte Visusprognose mit dem Auftreten einer Endophthalmitis verbunden sind.²¹⁰

Bei einer Fortführung der monatlichen IVOM läge das Risiko pro Patientenaug in 5 Jahren zwischen 1 zu 83 und 1 zu 21 (120 – 480/10.000), so dass die Endophthalmitis eine „häufige Nebenwirkung“ werden würde. Trotz der niedrigen Rate bezogen auf die einzelne IVOM besteht daher für die Entwicklung einer Endophthalmitis bezogen auf viele IVOM über mehrere Jahre ein relativ hohes Risiko. Im IQWiG-Bericht wurden Behandlungsdauern über 2 Jahre hinaus nicht in die Bewertung einbezogen, so dass dieser Aspekt in die Bewertung nicht einfließen konnte. Um das Risiko korrekt zu bewerten, müsste das Risiko eines fixen Behandlungsschemas dem Risiko eines Aktivitäts-gesteuerten Algorithmus für eine Dauer bis zum Lebensende gegenübergestellt werden. Gruppenvergleiche dieser Art liegen jedoch nicht vor. Die hierzu vorliegenden 24- oder sogar 12-Monats-Daten stellen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Unterschätzung gegenüber der Wirklichkeit dar.

Eine Endophthalmitis stellt ein für die Betroffenen schweres und schmerzhaftes Schadensereignis dar, nach dem auch trotz Therapie häufig eine relevante Sehverschlechterung²¹¹ bis hin zur **Erblindung** resultiert; nach einer Endophthalmitis wurde nur extrem selten eine Lesefähigkeit erreicht. Der Erhalt der Funktion und die Schmerzfreiheit des Auges sind durch eine Endophthalmitis gefährdet. Die Visusprognose hängt dabei stark von den ursächlichen Erregern ab²¹². Während ein Visus über 0,1 nach einer Infektion mit coagulase-negativen Staphylokokken und ohne Erregernachweis für 80% der Patienten beobachtet wurde, konnten dieser Visus nach Infektion mit *S. aureus* in nur 50%, nach denen für IVOM häufiger gefundenen Streptokokken nur in 30% der Fälle erreicht werden. So war nach Streptokokken-Infektion der Visus für 75% der Patienten schlechter als 0,05. Nur ein sehr kleiner Anteil der Patienten erreicht nach einer Endophthalmitis die gleiche Funktion wie vor der Entzündung²¹³.

Für die IVOM mit Glukokortikoiden besteht laut NVL bei dem DMÖ ein kumulatives Endophthalmitis-Risiko von bis zu 0,2 % der Fälle pro IVOM (maximales Follow-up: 39 Monate)²¹⁴. Auch hier kommt es zu einem kumulativen Anstieg des Risikos mit der Anzahl der verabreichten Injektionen.

Es kann ein weiterer Vorteil der bedarfsabhängigen IVOM mit OCT-Einsatz darin bestehen, das Schadenspotential durch eine verstärkte Entwicklung einer **geografischen Atrophie** (GA) bei monatlichem, fixem Behandlungsschema zu reduzieren. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass alltagsrelevante funktionelle Auswirkungen einer GA für betroffene Patienten, wie eine eingeschränkte Lesefähigkeit, nicht regelhaft mit der Visusbestimmung erfasst werden können. Therapienaive Patienten zeigten in einer retrospektiven Analyse ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer GA²¹⁵. In Studien auch mit längeren Nachbeobachtungszeiten wurde festgestellt, dass mehr intravitreale Injektionen von VEGF-Hemmern mit einem häufigeren oder schweren Auftreten einer geografischen Atrophie assoziiert sein könnten. Auch wenn sich der Effekt nach einer fünfjährigen Beobachtungsdauer nivelliert hatte und die Methodik zur Quantifizierung der Atrophie kritisch diskutiert werden muss, so zeigten die Zweijahresdaten der CATT-Studie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer GA bei monatlicher anti-VEGF Gabe im Vergleich zu PRN-gesteuerter IVOM mit OCT²¹⁶. Es erscheint plausibel, dass auch dieses Schadenspotential mit der Häufigkeit der Anwendungen kumuliert. Da darüber hinaus die alltagsrelevanten funktionellen Auswirkungen einer GA für betroffene Patienten nicht re-

²¹⁰ Lommatzsch AP, Bartels S, Heimes B, Spital G, Dietzel M, Freistühler M, Bornfeld N, Pauleikoff D. Endophthalmitis as a serious complication of intravitreal drug delivery. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013 Nov;230(11):1130-4

²¹¹ Dossarps, *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):17–25

²¹² Dossarps, *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):17–25

²¹³ Dossarps, *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):17–25

²¹⁴ Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes, Langfassung 2. Auflage, Version 1 September 2015, S. 31

²¹⁵ Xu L, Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2015

²¹⁶ Grunwald, Risk of Geographic Atrophy in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials, *Ophthalmology.* 2014

gelhaft mit der Visusbestimmung erfasst werden können, spricht dies ebenfalls für eine bedarfsabhängige Behandlung anhand klinischer und morphologischer Kriterien mit weniger IVOM.

In der Bewertung müssen Einschränkungen berücksichtigt werden, die Entwicklung der GA unter der Behandlung der nAMD in Studien zu erfassen. So beruhen die Einschätzungen der CATT-Studie auf Fundusphotographien; hier ist aber eine Atrophie des Pigmentepithels in Begleitung einer Neovaskularisationsmembran nicht sicher abzugrenzen, während eine Quantifizierung z.B. mittels einer begleitenden Fundusautofluoreszenz zuverlässiger ist. Es ist nicht auszuschließen, dass der häufigere Rückgang der intra- und subretinalen Flüssigkeit unter der monatlichen Behandlung zu einer besseren Abgrenzbarkeit der GA beigetragen hat, ohne notwendigerweise auch für die funktionelle Prognose von Bedeutung zu sein. Ebenso muss die eingeschränkte Sensitivität kleinerer Studien berücksichtigt werden, wenn eventuelle Auswirkungen auf die GA beurteilt werden sollen (z.B. keine Unterschiede in der TREX-AMD Studie). Der Nachweis subretinaler Flüssigkeit in CATT- und IVAN-Studie unter der bedarfsabhängigen Behandlung mit OCT war mit einer geringeren Inzidenz und der Nachweis intraretinaler Flüssigkeit mit einem geringeren Wachstum einer GA assoziiert. Ein Zusammenhang der GA-Entwicklung unter einer größeren Anzahl von Behandlungen sollte aber für die Therapie mit VEGF-Inhibitoren erst mittels ausreichender Stichproben und Methoden untersucht werden, bevor er als gesichert angesehen werden kann.

Mit der intravitrealen Kortikosteroidtherapie des DMÖ geht ein relevantes Risiko der Entwicklung oder Verschlechterung einer **Katarakt** einher, welches mit zunehmender Anzahl der IVOM steigt: Für das Dexamethason-Implantat (0,7 mg) lag die Rate bei 67,9 % (Kontrollgruppe 20,4 %) ²¹⁷, für das Fluocinolonacetonid-Implantat (0,19 mg) bei 81,7 % (Kontrollgruppe 50,7 %), so dass in drei Jahren nach Dexamethasoneingabe bei 59,2 % (Kontrollgruppe 7,2 %) bzw. nach Fluocinolonacetonideingabe bei 80 % (Kontrollgruppe 27,3 %) ²¹⁸ eine Katarakt-Operation erfolgen musste ²¹⁹.

Die intravitreale Kortikosteroidtherapie des DMÖ birgt weiterhin ein relevantes Risiko der Entwicklung eines **Glaukoms**. Eine medikamentös zu behandelnde Erhöhung des Augeninnendrucks fand sich unter der Therapie mit Dexamethason-Implantaten (0,7 mg) bei 41,5 % der Patienten innerhalb von drei Jahren ²²⁰. In der MEAD-Studie wurde gezeigt, dass mit der Anzahl der IVOM zunehmend mehr Patienten einen Anstieg des Augeninnendrucks aufwiesen. Aber auch bei der IVOM mit VEGF-Inhibitoren bei AMD und DMÖ ist das Thema einer Augen-drucksteigerung relevant ²²¹ ²²². So führt die Fachinformation zu Eylea aus ²²³: „Ein Ansteigen des Augeninnendrucks wurde innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen, einschließlich derer mit Eylea, beobachtet. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Eylea darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt). In allen Fällen müssen daher sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes überwacht und bei Bedarf angemessen behandelt werden.“

Das IQWiG fand in den eingeschlossenen Studien keinen Anhaltspunkt für eine erhöhte Rate systemischer Nebenwirkungen. Die beobachteten Spiegel waren in den einzelnen Studien

²¹⁷ Boyer DS, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014

²¹⁸ Campochiaro PA, Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012

²¹⁹ Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes, Langfassung 2. Auflage, Version 1 September 2015, S. 32

²²⁰ Maturi RK, Pollack A, Uy HS, Varano M, Gomes AM, Li XY, Cui H, Lou J, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Intraocular Pressure in Patients with Diabetic Macular Edema treated with Dexamethasone Intravitreal Implant in the 3-year MEAD Study. *Retina*. 2016 Jun;36(6):1143-52

²²¹ Freund KB, Hoang QV, Saroj N, Thompson D. Intraocular Pressure in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Receiving Intravitreal Aflibercept or Ranibizumab. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1802-10

²²² Dedania VS, Bakri SJ. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal anti-vegf agents: what is the evidence? *Retina*. 2015 May;35(5):841-58

²²³ Eylea Fachinformation, (www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/.../WC500135815.pdf), Abschnitt 4.4 und 4.8

sehr unterschiedlich²²⁴; besonders hohe Medikamentenspiegel wurden in der IVAN Studie beobachtet²²⁵. Im Anschluss an die IVOM werden in der Literatur nachweisbare systemische Medikamentenspiegel über mehrere Tage berichtet²²⁶. Berücksichtigt werden muss, dass die Studiengruppen klein und selektioniert waren, sodass die Möglichkeit einer Dosis-abhängigen Nebenwirkungen für Risikogruppen auch nicht ausgeschlossen werden kann. In der IVAN-Studie wurde nachgewiesen, dass die Medikamentenspiegel Patienten mit einem starren Schema deutlich höher waren als bei Patienten bei denen OCT-basiert die Anzahl der IVOM reduziert wurde.²²⁷ Vor diesem Hintergrund sind Überlegungen zu **systemischen Nebenwirkungen** beim Einsatz der VEGF-Inhibitoren in der Augenheilkunde relevant. Auch wenn in der Onkologie erheblich höhere Blutspiegel auftreten, sind bereits im Rahmen von IVOM systemische Nebenwirkungen aufgetreten²²⁸. Es gibt Hinweise aus Meta-Analysen²²⁹, dass Patienten mit DMÖ unter einer fixen monatlichen, d.h. höher dosierten Behandlung häufiger **systemische Nebenwirkungen** zeigen, während unter der bedarfsabhängigen Behandlung mit OCT-Einsatz ähnliche Raten nicht beobachtet wurden.

In der Bewertung des IQWiG findet sich hinsichtlich des interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes ein Beleg für einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für unvorbehandelte Patienten, und ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der OCT-gesteuerten IVOM für vorbehandelte Patienten. Die Bewertung wird hier im Wesentlichen durch die Injektionshäufigkeit beeinflusst. **Die hierdurch erreichte Verringerung der Invasivität der Behandlung und der damit verbundenen Reduktion potentieller Schadensereignisse wertet der G-BA als Nutzen der OCT-basierten Vorgehensweise.**

B-11.2.2.2 Schaden durch die Anwendung der OCT bei der Therapiesteuerung

Für den Vergleich der Steuerung der IVOM-Therapie bei der Behandlung der nAMD durch Steuerung über Sehschärfe und Ophthalmoskopie entweder ohne oder mit OCT ergab sich für die zusätzliche Anwendung der OCT zur Therapiesteuerung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein Anhaltspunkt für einen Schaden im Vergleich zu einer Therapiesteuerung ohne OCT bei Patienten mit unvorbehandelter nAMD.

Dazu sind folgende Punkte anzumerken: Die OCT ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, dem als Verfahren an sich kein unmittelbares Schadenspotential zukommt. Im Gegensatz zu anderen diagnostischen Verfahren wie der Fluoreszeinangiographie finden sich keine Hinweise, dass es im Rahmen der Untersuchung zu einer Beeinträchtigung des Patienten kommt.

Ein Schadenspotential der OCT könnte auch dann angenommen werden, wenn die aus der Diagnostik abgeleiteten Konsequenzen einen Schaden hervorrufen würden, es z. B. bei Reduktion der IVOM-Anzahl im Rahmen einer bedarfsabhängigen Therapie zu einer signifikanten Untertherapie des Patienten mit schlechterem Visusverlauf käme. Der IQWiG-Bericht stellt für die Behandlung der AMD einen Unterschied zwischen Patienten mit einem starren Therapieschema und Patienten mit einem bedarfsabhängigen Schema bei Betrachtung der stetigen Ergebnisse nach zwei Jahren von im Mittel zwei Buchstaben dar (CATT). Dies liegt jedoch deutlich unterhalb der Schwelle der klinischen Relevanz, die in den verschiedenen Studienprotokollen a priori angenommen wurde (CATT: 5 Buchstaben; IVAN: 3,5 Buchstaben) und die sich laut einer auf patient reported outcomes (PRO) basierten Untersuchung deutlich höher

²²⁴ Avery RL. What is the evidence for systemic effects of intravitreal anti-VEGF agents, and should we be concerned? Br J Ophthalmol 2014

²²⁵ Chakravarthy U, Ranibizumab versus bevacizumab totreat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from theIVAN randomized trial. Ophthalmology 2012

²²⁶ Avery RL et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. Br J Ophthalmol. 2014

²²⁷ Roger CA, Scott LJ, Reeves BC et al.: Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels in the IVAN Trial; Relationships with Drug, Dosing, and Systemic Serious Adverse Events. Ophthalmology Retina 2018; 2:118-127

²²⁸ Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2016 Jan;134(1):21-9.

²²⁹ Schmucker. Treatment as Required versus Regular Monthly Treatment in the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis*

nämlich zwischen 5 und 7 ETDRS Buchstaben befindet^{230, 231}. Außerdem kann auf die 5-Jahresdaten der CATT-Studie hingewiesen werden, die für die IQWiG-Bericht nicht berücksichtigt wurden: Über lange Zeiträume gibt es kein Signal für eine schlechtere Visusentwicklung in der Gruppe mit bedarfsabhängiger Wiederbehandlung in den ersten zwei Behandlungsjahren gegenüber einem festen Wiederbehandlungsschema in den ersten zwei Behandlungsjahren.²³² Außerdem kann auf die 5-Jahresdaten der CATT-Studie hingewiesen werden, die für den IQWiG-Bericht nicht berücksichtigt wurden: Auch hier ließ sich keine schlechtere Visusentwicklung nachweisen.²³³

Das IQWiG konstatiert darüber hinaus in Bezug auf mögliche Responderanalysen „(...) Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 5 ETDRS-Buchstaben wären demnach ohne sichere Relevanz für die Patienten, wohingegen eine MID von 10 ETDRS Buchstaben eine konservative Bewertung für die Verbesserung darstellt“. In der CATT Studie war bei einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5 ETDRS Buchstaben eine Nicht-Unterlegenheit im Bezug auf den Visus bestätigt worden. Diese Nicht-Unterlegenheitsschwelle wird durch das zuvor gesagte bestätigt.

Aus dem Verlust von zwei ETDRS-Buchstaben nach zwei Jahren lässt sich demnach **keine klinisch relevante Untertherapie** ableiten, die ein mögliches Schadenspotential begründen würde. Darüber hinaus zeigten auch die Fünf-Jahresdaten der CATT-Studie keinen Unterschied im Visus zwischen den beiden Gruppen.

Aus der aus anderen Gründen vorzeitig beendeten OCTAVE-Studie wird vom IQWiG ein gehäuftes Auftreten von systemischen, also extraokulären unerwünschten Ereignissen sowie von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse in der „OCT-Gruppe“ im Vergleich zur ausschließlich durch den Visusverlauf gesteuerten Kontrollgruppe beschrieben.

In der OCTAVE-Studie wurden aber sowohl in der „OCT-Gruppe“ als auch in der Kontrollgruppe in vergleichbarer Häufigkeit OCT-Untersuchungen durchgeführt, und die beschriebenen Therapieabbrüche wegen systemischer UE (z. B. atypische Migräne, chronische Leukämie, neutropenische Sepsis, Asthma, Herz-Kreislaufkrankungen; siehe Stellungnahme des Studiensponsors zum Vorbericht des IQWiG) sind kaum durch die Anwendung der OCT erklärbar. Dies wird auch im IQWiG-Abschlussbericht in der Diskussion der Arbeitsergebnisse kritisch erörtert.

Deshalb schätzt der G-BA das aus der OCTAVE-Studie beschriebene erhöhte Schadenspotential einer OCT-Steuerung im Vergleich zur Kontrollgruppe mit ausschließlich visusgesteuerter Behandlung nicht als bewertungsrelevant ein.

Zusammenfassend kann daher davon ausgegangen werden, dass weder für die OCT-Untersuchung selbst noch für die OCT-basierte Therapiesteuerung ein relevantes Schadenspotenzial besteht. Gleichzeitig kann durch den Einsatz der OCT aber das Schadenspotenzial der IVOM auf das medizinisch erforderliche Maß reduziert werden.

B-11.2.2.3 Stellenwert der OCT im Bezug auf Therapie-Abbruch und Deeskalation

Im Rahmen einer bedarfsabhängigen IVOM-Therapie ist auch die Beurteilung des Ansprechens einer eingeleiteten Therapie zu prüfen. Nachdem die biologische Wirkung der verwendeten Therapien unmittelbar an Netzhautdicke und –strukturen sichtbar wird, kann das Wissen um die morphologischen Veränderungen in der OCT unter der Behandlung genutzt werden. Wird nach der initialen IVOM keine Besserung von Symptomen oder Funktion beobachtet,

²³⁰ Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012 Feb;250(2):201-9

²³¹ Hoerster R, Muether PS, Hermann MM, Koch K, Kirchhof B, Fauser S. Subjective and functional deterioration in recurrences of neovascular AMD are often preceded by morphologic changes in optic coherence tomography. Br J Ophthalmol. 2011 Oct;95(10):1424-6

²³² Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL 3rd, Fine SL. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group: Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology. 2016 Aug;123(8):1751-61

²³³ Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL 3rd, Fine SL. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology. 2016 Aug;123(8):1751-61

kann das Ansprechen unter Berücksichtigung objektiver Befunde der OCT verifiziert und interpretiert werden. Bei fehlendem Ansprechen der Therapie soll dann ein Präparatewechsel geprüft und bei Vorliegen eines Abbruchkriteriums (z.B. einer ausgedehnten retinalen Atrophie oder einer irreversiblen zystoiden Degeneration) der komplette Abbruch der IVOM-Therapie erwogen werden.

Gegenüber einer bedarfsabhängiger Therapiesteuerung ohne OCT, ermöglicht die Verwendung der OCT während Therapiepausen eine Vermeidung von Untertherapie, indem ein Wiederaufflammen der Krankheitsaktivität frühzeitig (deutlich vor dem Auftreten einer Visusminderung) erkannt werden kann und dadurch ein frühzeitiges Wiedereinsetzen der Behandlung ermöglicht wird.

Ein Dilemma entsteht dadurch, dass für Zeiträume über zwei Jahre keine Daten aus hochwertigen RCTs in Bezug auf die Deeskalation oder die genaue Häufigkeit von Abbruchkriterien zur Verfügung stehen. Dennoch stellt eine dauerhafte und lebenslange Weiterbehandlung – ohne die Berücksichtigung der OCT – keine Alternative dar.

Für das DMÖ wird zur Therapiesteuerung in der NVL die OCT empfohlen: *„Zur Indikationsstellung und Verlaufskontrolle einer Therapie des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten soll eine optische Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt werden“*.^{234, 235}

Auch für die Behandlung der AMD wurde zur Monitorierung aller IVOM die OCT angeführt und in sämtlichen Studien ausnahmslos verwendet. Es existieren keine Studien, die auf die Verwendung eines OCT-Monitoring verzichten.

B-11.2.2.4 Aspekte der Lebensqualität

Die im Abschlussbericht des IQWiG beschriebene Reduktion des „interventions- und erkrankungsbedingten Aufwandes“ im Rahmen der bedarfsabhängigen IVOM bei Einsatz der OCT wird auch im Rahmen der damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen diskutiert, die in vielen der einbezogenen Studien im Sinne eines patientenrelevanten Endpunktes untersucht wurde.

Zwar liegt im IQWiG-Bericht für den Endpunkt gesundheitsbezogene LQ kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer bedarfsabhängigen Behandlung mit OCT im Vergleich zu einer Behandlung in festen Abständen vor. Hierfür kommen aber verschiedene Erklärungen in Betracht:

5. In den durch das IQWiG eingeschlossenen Studien wurde die erkrankungsbezogene LQ nicht als primärer Endpunkt erhoben, weshalb die einzelnen Studien nicht auf entsprechende Gruppenunterschiede gepowert waren²³⁶. Die eingeschlossene OCTAVE-Studie hat aber zumindest zum Zeitpunkt des Abbruchs einen signifikanten Unterschied der Lebensqualität zugunsten der mittels OCT bedarfsgesteuerten Wiederbehandlung gezeigt, der ohne plausible Begründung vom IQWiG als nicht relevant eingeordnet wurde. Obwohl die OCTAVE-Studie nach Aussagen des Sponsors aus ethischen Gründen (beobachtete Überlegenheit der OCT-Steuerung) abgebrochen wurde, sollten diese Hinweise nicht ignoriert werden.
6. In den Studien, in denen nicht auf Ebene der Patienten, sondern auf Ebene der Augen randomisiert wurde, können Auswirkungen auf die Lebensqualität nur eingeschränkt abgebildet werden, da die Effekte sowohl des Auges der Interventionsgruppe, als auch des häufig ebenfalls erkrankten Auges der Kontrollgruppe in die summativen Skalen eingehen, und hier die LQ naturgemäß nicht vom gleichen Patienten pro Auge unterschiedlich bewertet werden kann. Auch wenn auf Patientenebene randomisiert wurde, so wurde die

²³⁴ Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes, Langfassung 2. Auflage, Version 1 September 2015, AWMF-Register-Nr.: nvl-001b

²³⁵ Menke MN, Zinkernagel MS, Ebnetter A, Wolf S. Functional and anatomical outcome of eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab following an exit strategy regimen. Br J Ophthalmol. 2014 Sep;98(9):1197-200.

²³⁶ IQWiG-Bericht Tabellen 16 und 52

Lebensqualität in den vom IQWiG diskutierten Daten nicht in Abhängigkeit des Partnerauges differenziert.^{237, 238, 239, 240, 241, 242}

7. Die in den ausgewerteten Studien verwendeten Fragebögen erfassen zumeist eher eine allgemeine und zeitlich schwer zu verortende Bewertung von Augenbeschwerden. Es fehlen spezifische Fragen zu typischen, durch eine IVOM hervorgerufenen Einschränkungen der Lebensqualität. Dementsprechend ist eine differenzierte Betrachtung, welche Effekte die eigentliche IVOM im Vergleich zu den Effekten des beschriebenen Visusverlustes auslösen, mit den vom IQWiG beschriebenen Daten nicht möglich. Der invasive Charakter der Eingriffs wird nicht erfasst. Beispielsweise werden im VisQOL die Skalen „physical well-being, independence, social well-being, self-actualisation, planning and organisation“ sowohl von einem möglichen Visusverlust beeinträchtigt, als auch durch die Einschränkung in Bezug auf „Alltagsbewältigung“, die im zeitlichen Umfeld jeder einzelnen IVOM auftritt²⁴³. Auch im VFQ25 sind viele Skalen sowohl von Visus-assoziierten als auch von IVOM-assoziierten Effekten beeinflusst²⁴⁴.
8. Der Zeitpunkt der Befragung kann für die Ausprägung der Ergebnisse zur Lebensqualität eine Rolle spielen. Die Studienprotokolle zeigten, dass die Befragung im Rahmen der Visiten vor der invasiven Medikamentenapplikation erfolgte und deren kurzfristige Auswirkung nicht erfassen konnte. In der OZDRY-Studie unterschied sich der Zeitpunkt der Befragungen systematisch zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Intervalls zur letzten Behandlung, in der Gruppe mit starrem Behandlungsschema war der Anteil mit definiertem Abstand zur Behandlung bedingt durch das Studiendesign größer. Es ist daher davon auszugehen, dass Patienten nicht allein auf Grund ihrer Gruppenzuordnung, sondern auch aufgrund des unterschiedlichen Status (Rezidiv) zum Zeitpunkt der Befragung antworteten. Der positive Effekt auf die Lebensqualität durch die eingesparten IVOM könnte dadurch maskiert worden sein.²⁴⁵ Das Verzerrungspotential durch die unterschiedlich synchronisierten Erfassungszeiträume wurde durch das IQWiG nicht kommentiert.

Die mit der IVOM assoziierten Auswirkungen auf die Lebensqualität sind im IQWiG-Bericht zwar erwähnt, spielen aber in dessen Gesamtbewertung eine untergeordnete Rolle:

- **Schmerzen:** Unzweifelhaft sind IVOM mit **Schmerzen** sowohl bei der OP als auch danach verbunden, was dazu führt, dass sich zahlreiche Publikationen mit der Frage beschäftigen, welche Anästhesie-Methoden die bestmögliche Schmerzlinderung herbei führen können^{246,247,248}. Auch wenn die Schmerzen bei einem überwiegenden Teil der Patienten mild bis moderat sind²⁴⁹, so ist doch eine erhebliche interindividuelle Schwankungsbreite zu konstatieren mit Werten bis zu 90 auf der VAS Skala²⁵⁰. Zudem

²³⁷ Hodgson R, Reason T, Trueman D, Wickstead R, Kusel J, Jasilek A, Claxton L, Taylor M, Pulikottil-Jacob R. Challenges Associated with Estimating Utility in Wet Age-Related Macular Degeneration: A Novel Regression Analysis to Capture the Bilateral Nature of the Disease. *Adv Ther.* 2017 Oct;34(10):2360-2370

²³⁸ Brazier J, Muston D, Konwea H, Power GS, Barzey V, Lloyd A, Sowade O, Vitti B, Gerlinger C, Roberts J. Evaluating the Relationship Between Visual Acuity and Utilities in Patients With Diabetic Macular Edema Enrolled in Intravitreal Aflibercept Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Sep 1;58(11):4818-4825

²³⁹ Shekawat NS, Stock MV, Baze EF, Daly MK, Vollman DE, Lawrence MG, Chomsky AS. Impact of First Eye versus Second Eye Cataract Surgery on Visual Function and Quality of Life. *Ophthalmology.* 2017 Oct;124(10):1496-1503

²⁴⁰ Hirneiss C. The impact of a better-seeing eye and a worse-seeing eye on vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol.* 2014 Sep 3;8:1703-9

²⁴¹ Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD, Miller L. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2008 Jan;92(1):89-92

²⁴² Matamoros E, Maurel F, Léon N, Solomiac A, Bardoulat I, Joubert M, Hermans M, Moser E, Le Picard S, Souied EH, Levezuel N. Quality of Life in Patients Suffering from Active Exudative Age-Related Macular Degeneration: The EQUADE Study. *Ophthalmologica.* 2015;234(3):151-9

²⁴³ Finger RP. Visual impairment as a function of visual acuity in both eyes and its impact on patient reported preferences. *PLoS One.* 2013

²⁴⁴ Bertelmann T et al.: Vision-related quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes* 2016

²⁴⁵ Ramu J, Chatziralli I, Yang Y, Menon G, Bailey C, Eckstein M, Hykin P, Sivaprasad S. Health-related quality of life, visual function and treatment satisfaction following intravitreal dexamethasone implant for diabetic macular edema. *Patient Preference Adherence.* 2017 Mar 17;11:579-586

²⁴⁶ Shiroma HF. Patient pain during intravitreal injections under topical anesthesia: a systematic review. *Int J Retina Vitreous.* 2017

²⁴⁷ Davis MJ. Comparison of topical anesthetics for intravitreal injections: a randomized clinical trial. *Retina.* 2012

²⁴⁸ Gambrell. Topical anesthesia for intravitreal injection. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2012

²⁴⁹ Shiroma HF. Patient pain during intravitreal injections under topical anesthesia: a systematic review. *Int J Retina Vitreous.* 2017

²⁵⁰ Moisseiev E. Evaluation of pain during intravitreal Ozurdex injections vs intravitreal bevacizumab injections. *Eye (Lond).* 2014

sind häufige IVOM mit einer Aggravierung des Problems verbunden²⁵¹. In konservativen Schätzungen muss berücksichtigt werden, dass im Rahmen der IVOM Verletzungen der Hornhautoberfläche auftreten können; solche einzelnen Nebenwirkungen (AEs) der IVOM, die unzweifelhaft mit Schmerzen verbunden sind, wurden vom IQWiG nicht für die eingeschlossenen Studien betrachtet.²⁵²

- **Angst:** Nicht unerheblich ist auch die interindividuell unterschiedlich ausgeprägte mit der IVOM assoziierte **Angst**²⁵³, die sich sowohl diffus, als auch konkret in Bezug auf das Auftreten von Endophthalmitis und möglichen Spätfolgen beziehen kann. Qualitative Analysen deuten darauf hin, dass mehr als die Hälfte der Patienten über Angst im Zusammenhang mit der IVOM berichtet²⁵⁴. Die Aussicht auf eine Reduktion der Anzahl der vorzunehmenden Eingriffe und das Bemühen darum können daher auch die Bereitschaft zur Therapietreue steigern.²⁵⁵

Einschränkung der Unabhängigkeit und Selbständigkeit: Neben Angst und Schmerzen müssen weitere Einschränkungen der Lebensqualität in Betracht gezogen werden; zu diesen gehören Einschränkung der Unabhängigkeit durch die Abhängigkeit von einer Begleitperson am Behandlungstag, Fahruntauglichkeit, sowie die persönlichen Aufwände, die mit Planung und Organisation, sowie bei jüngeren Patienten auch Ausfall am Arbeitsplatz einhergehen.

B-11.2.2.5 Aspekte der Therapieadhärenz

Für die Behandlung der AMD ist eine strikte Therapie-Adhärenz sehr relevant für die Prognose. Eine aktuelle Untersuchung konnte zeigen, dass die Adhärenz einen stärkeren Einfluss auf das Langzeit-Outcome hat als das Stadium der AMD²⁵⁶. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass intensive Adhärenz-fördernde Maßnahmen von elementarer Bedeutung sind. In der Literatur gibt es verschiedene Berichte, die ein hohes Maß an Non-Persistenz und Non-Adhärenz bei einer seltenen OCT-Kontrolle zeigen²⁵⁷. Allerdings gibt es keine aussagekräftigen Studien, die diese wichtigen Parameter im Vergleich zwischen OCT-gesteuerten Strategien und fixen Behandlungsschemata vergleichen.

Patienten mit einer DR sind in der Regel multimorbide, durch weitere Diabeteskomplikationen wie Polyneuropathie, Fußsyndrom und fortschreitende Niereninsuffizienz eingeschränkt, müssen diätetische Einschränkungen hinnehmen und eine Vielzahl von Medikamenten einnehmen. Im Verlauf der langen chronischen Erkrankung kann es daher zur Behandlungsmüdigkeit beim Patienten kommen. Hier stellt die Adhärenz eine besondere Herausforderung dar^{258, 259}. Die OCT-Bilder können den Betroffenen gezeigt werden und ermöglichen so ein Verständnis der ansonsten komplexen Netzhaut-Erkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass bildliche Darstellungen die Sehverschlechterung und Behandlungsnotwendigkeit begreifbarer machen

²⁵¹ Shiroma HF. Patient pain during intravitreal injections under topical anesthesia: a systematic review. *Int J Retina Vitreous*. 2017

²⁵² Triharjini NN, Gede Jayanegara IW, Handayani AT, Widiana IG. Comparison Between Bandage Contact Lenses and Pressure Patching on the Erosion Area and Pain Scale in Patients With Corneal Erosion. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015; 4(2):97-10

²⁵³ Boyle J Experiences of patients undergoing repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. *Psychol Health Med*. 2017

²⁵⁴ Senra H. Experience of Anti-VEGF Treatment and Clinical Levels of Depression and Anxiety in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2017

²⁵⁵ Wright S, Yelland M, Heathcote K, Ng SK, Wright G. Fear of needles--nature and prevalence in general practice. *Aust Fam Physician*. 2009 Mar;38(3):172-6

²⁵⁶ Sachs HG. K Anti VEGF Therapy Under Real-Life Conditions: Adherence Determines Long Term Outcome in Neovascular AMD. *lin Monbl Augenheilkd*. 2016

²⁵⁷ Ehlfen C, Wilke T, Bauer-Steinhausen U, Agostini HT, Hasanbasic Z, Müller S. TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION PATIENTS WITH VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INHIBITORS IN EVERYDAY PRACTICE: Identification of Health Care Constraints in Germany-The PONS Study

²⁵⁸ Williams. Adherence to multiple, prescribed medications in diabetic kidney disease: A qualitative study of consumers' and health professionals' perspectives.. *Int J Nurs Stud*. 2008

²⁵⁹ Busch. Glycaemic control and antidiabetic therapy in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease - cross-sectional data from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort.. *BMC Nephrol*. 2016

und der allgemeinen Gesundheitskompetenz dienen.²⁶⁰ Die OCT kann zur Förderung der Adhärenz beitragen: Die Aussicht auf eine Reduktion der Anzahl der vorzunehmenden Eingriffe und das Bemühen darum können die Bereitschaft zur Therapietreue steigern.

B-11.3 Fazit zur Bewertung des Nutzens

Der Stellenwert der OCT im Rahmen der therapeutischen Vorgehensweise zur Behandlung der AMD und des DMÖ liegt vor allem in Ermöglichung einer bedarfsgerechten Steuerung der besten verfügbaren Therapie dieser Erkrankungen. Eine solche Steuerung der IVOM-Therapie ist erforderlich, da die IVOM mittels Anti-VEGF Medikamenten und mittels Steroiden mit einem über die Dauer der Behandlung erheblich zunehmenden Schadenspotential einhergeht. Aus der durch den Einsatz der OCT erreichten Reduktion der Anzahl der IVOM kann ein patientenrelevanter Nutzen abgeleitet werden, da gleichzeitig hinsichtlich des Visusverlaufs keine relevante Unterlegenheit einer OCT-gesteuerten Therapie gegenüber einem starren Schema erkennbar ist. Um eine sichere Verlaufsbeurteilung auf der Basis der OCT vornehmen zu können, ist ebenfalls eine initiale Vergleichsaufnahme als Basisuntersuchung erforderlich. Für die Primärdiagnostik mittels OCT gibt es Anhaltspunkte für eine bessere Differentialdiagnostik und für eine gegenüber diagnostischen Alternativen überlegene Sensitivität. Der G-BA erkennt daher den Nutzen der OCT zur Primärdiagnostik und zur Therapiesteuerung im Rahmen der Behandlung der neovaskulären AMD und des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie an.

B-12Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

B-12.1 Relevanz der Erkrankung

Sowohl die AMD als auch das DMÖ im Rahmen einer diabetischen Retinopathie (DR) sind als chronische Erkrankung anzusehen, die dauerhaft nicht geheilt, sondern lediglich in ihrer Progredienz aufgehalten werden können. Beide Entitäten sind vaskuläre Erkrankungen der Netzhaut, die zu schwerem irreversiblen Sehverlust bis hin zur Erblindung führen können. Zusammen sind die AMD und die DR für etwa die Hälfte aller Erblindungen in Deutschland verantwortlich. Eine Behandlungsnotwendigkeit ist daher für beide Erkrankungen dauerhaft gegeben. Jenseits der Versorgung in der Akutphase ist das Therapieziel eine dauerhafte Stabilisierung des Befundes und somit der Erhalt der Sehfähigkeit. Die hierfür eingesetzte IVOM-Therapie kann dies in vielen Fällen gewährleisten, ist allerdings invasiv und mit den oben ausführlich diskutierten Einschränkungen, Schmerzen und Risiken verbunden. Vor diesem Hintergrund ist die Behandlungsnotwendigkeit im Verlaufe der Erkrankung kontinuierlich und sorgfältig zu überprüfen, um eine Übertherapie und damit die Inkaufnahme unnötiger Risiken zu vermeiden.

B-12.1.1 Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration

In Deutschland steht die AMD an erster Stelle als Ursache für die Erblindung bei Personen über 60 Jahre. Auch unter Berücksichtigung des mittleren Erkrankungsalters von 78 Jahren ist aufgrund der Lebenserwartung damit zu rechnen, dass diese Patienten nicht selten über einen Zeitraum von einigen Jahren versorgt werden müssen, um die Sehfähigkeit zu erhalten.

B-12.1.2 Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie

Das DMÖ ist in vielen Industrieländern ein häufiger Grund für das Auftreten einer Erblindung bereits im berufsfähigen Alter. Die Behandlungsnotwendigkeit des DMÖ zum Erhalt der Sehfähigkeit setzt sich daher über viele Jahre fort. Unter Berücksichtigung des mittleren Erkrankungsalters von 68 Jahren ist aufgrund der Lebenserwartung damit zu rechnen, dass diese

²⁶⁰ https://www.aerztezeitung.de/praxis_wirtschaft/w_specials/erfolgsrezept/article/929094/adhaerenz-patientenwuensche-richtschnur.html

Patienten in der Regel über einen Zeitraum von vielen Jahren versorgt werden müssen. Patienten mit einem DMÖ sind in der Regel multimorbide und durch weitere Diabeteskomplikationen eingeschränkt.

B-12.2 Diagnostische Alternativen

Für die Diagnostik beider Erkrankungen stehen funktionelle und morphologische Untersuchungsverfahren zur Verfügung.

B-12.2.1 Funktionelle Untersuchungen

Als funktionelle Untersuchung kommt in erster Linie die Untersuchung des Visus in Betracht. Es ist allerdings bekannt, dass Verschlechterungen des Visus im Krankheitsverlauf erst sehr spät auftreten – lange nachdem behandlungsbedürftige Krankheitsprozesse aufgetreten sind. Die im Verlauf der Erkrankung auftretenden Läsionen manifestieren sich dann noch nicht in einer Beeinträchtigung des Visus, solange sie diskret sind oder außerhalb der Fovea centralis liegen. Es besteht jedoch auch in diesen Fällen eine dringende Behandlungsnotwendigkeit, um den Krankheitsprozess aufzuhalten und ein Fortschreiten auf den zentralen Bereich zu vermeiden. Eine alleinige Therapiesteuerung durch den Visusverlauf führt in der Versorgungsrealität zu einer Untertherapie mit schlechteren Visusergebnissen und wird daher als unzureichend angesehen, nachdem die in der OCT sichtbaren Rezidive der teils irreversiblen Sehverschlechterung vorausgehen.^{261, 262}

B-12.2.2 Morphologische Untersuchungen

Mit der binokularen Ophthalmoskopie wird seit sehr vielen Jahren die Netzhaut untersucht. Sie zeigt sowohl bei der AMD als auch beim DMÖ typische Fundusveränderungen, ist aber für die Indikationsstellung zur IVOM alleine nicht ausreichend.

Für die morphologische Untersuchung der Netzhaut zur IVOM-Erstindikation ist als Referenzstandard in erster Linie die FAG zu nennen. Bei der FAG wird ein gelbgrün fluoreszierender Farbstoff intravenös verabreicht und dessen Verteilung in den Gefäßen des Auges beobachtet. Bei gesunden Augen zeichnen sich die feinen Gefäße der Netzhaut gut ab, während die größeren Gefäße der Aderhaut hinter dem intakten Pigmentepithel weitgehend verschwinden. Fehlen – durch die trockene AMD bedingt – Retina-Pigmentepithelzellen, so schimmern die Gefäße der Aderhaut jedoch deutlich durch, bei der feuchten Form sind Gefäßneubildungen und deren Gefäßundichtigkeiten in Form von Leckagen (also ein Flüssigkeitsaustritt außerhalb der Gefäße) sichtbar.

Bei der Erstindikation liefert die FAG bei AMD und bei DMÖ wertvolle Zusatzinformationen, bei der Entscheidung über Weiter- oder Wiederbehandlung nur in Einzelfällen.²⁶³ Die FAG ist zur Verlaufskontrolle mit Entscheidung über Fortsetzung oder eine Wiederaufnahme der IVOM nur für bestimmte Konstellationen vertretbar. Die Aussagekraft der FAG bei der nAMD nimmt nach vielen IVOM auf Grund der Veränderungen (Fibrose, Narben, Fensterdefekte) ab.

Es liegen weder vergleichende Aussagen zur Testgüte der FAG noch zu den teilweise mit Ihnen verbundenen unerwünschten Ereignissen (UE) der FAG mit Fundoskopie, Fundus-Fotografie oder anderen morphologischen Untersuchungsmethoden vor.

Im direkten Vergleich der diagnostischen Methoden besteht ein Problem darin, dass die bisherige Standarddiagnostik (FAG) deshalb nicht als Referenzstandard für die OCT-Bewertung verwendet werden kann, da sie andere Strukturen mit einer völlig anderen Methodik darstellt

²⁶¹ Hoerster R, Muether PS, Hermann MM, Koch K, Kirchof B, Fauser S. Subjective and functional deterioration in recurrences of neovascular AMD are often preceded by morphologic changes in optic coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2011 Oct;95(10):1424-6. doi: 10.1136/bjo.2010.201129. Epub 2011 Jul 18.

²⁶² Gerding H, Loukopoulos V, Riese J, Hefner L, Timmermann M. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 May;249(5):653-62

²⁶³ Castillo MM, Mowatt G, Elders A, Lois N, Fraser C, Hernández R, Amoaku W, Burr JM, Lotery A, Ramsay CR, Azuara-Blanco A. Optical coherence tomography for the monitoring of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):399-406

und mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit andere Aspekte der Erkrankung zeigt. Die OCT stellt viele Schnitte durch die Netzhaut und damit quasi dreidimensional die Strukturen im Raum dar, während die FAG und die Fundus-Spiegelung und -Fotographie nur ein zweidimensionales Bild ohne Abbildung weiterer Ebenen bietet. Die OCT liefert nicht nur bestimmte Messwerte, Dickenkarten oder Vergleichsbilder zu verschiedenen Zeitpunkten, sondern auch viele Schnittbilder eines Sektors z. B. der Makula. Daher können sich in jedem einzelnen Schnittbild morphologische Veränderungen in einer oder mehreren Netzhautschichten oder ein Glaskörperzug zeigen, die einen für die Therapieentscheidung oder eine Differentialdiagnose relevanten Aspekt darstellen. Die FAG kann viele dieser Aspekte nicht darstellen, sondern zeigt vor allem Veränderungen an den Gefäßen, die die OCT nur teilweise indirekt zeigt, und die auch wichtig für die Therapieentscheidung sind, sodass sie andere Erkenntnisse liefert als die OCT oder die Fundoskopie. Wesentlich für eine dem heutigen medizinischen Standard entsprechende Diagnostik sowohl zur IVOM-Erstindikation als auch zur Verlaufskontrolle ist deswegen die Durchführung zumindest von OCT, Fundoskopie und Testung des bestkorrigierten Visus sowie zur Erstdiagnostik und bei bestimmten Konstellationen zur Verlaufsbeurteilung der FAG.

Im Versorgungskontext wird zur Beurteilung der Morphologie auf der Grundlage von Experten-Empfehlungen und der Verwendung in sämtlichen RCTs nach der Fundusspiegelung zumeist die OCT eingesetzt. Die prinzipiellen Vorteile der Methodik liegen in der objektiven, quantifizierbaren und reproduzierbaren Messung von Retina und retinaler Nervenfaserdicke. Die Messungen gelten für einen breiten Normalbereich als unabhängig von den Refraktionsverhältnissen, der axialen Augenlänge und dem Vorliegen von leichten bis mittelgradigen Linsentrübungen. Genauigkeit und Reproduzierbarkeit gelten als hoch, was einen Vorteil in der Verlaufsbeobachtung darstellen kann.

Außerdem ist der Einsatz der FAG wegen der mit ihr verbundenen Invasivität und der häufigen UE nur zu rechtfertigen, wenn die FAG von der Aussagekraft für den individuellen Fall den anderen diagnostischen Verfahren überlegen ist. Die Fachinformation²⁶⁴ nennt als häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Synkopen und Pruritus. Weitere kurz nach der Fluoresceinjektion aufgetretene schwerwiegendere Nebenwirkungen umfassen Angioödeme, Atemstörungen (Bronchospasmen, Larynxödeme und Atemversagen), anaphylaktischen Schock, Hypotension, Verlust des Bewusstseins, Konvulsion, Atemstillstand und Herzstillstand. Im Vergleich zur FAG ist die OCT nicht-invasiv und weist deswegen diese potentiellen Nebenwirkungen nicht auf.

Sowohl für die nAMD als auch für das DMÖ gilt: Im Falle einer langjährig erforderlichen Therapie mittels IVOM soll entsprechend der Fachinformation nicht an dem initial starren monatlichen Therapieschema festgehalten werden. Üblicherweise wird eine bedarfsorientierte Vorgehensweise praktiziert, die die Risiken und Nebenwirkungen der Therapie in einem vertretbaren Rahmen halten soll. Um das Ziel einer bedarfsorientierten Therapie erreichen zu können, sind regelmäßige Kontrollen sowohl des funktionellen Status als auch der morphologischen Befunde notwendig. Zur Indikationsstellung für weitere IVOM bei bedarfsabhängiger Therapie erfolgen bei der nAMD und dem DMÖ die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus), die stereoskopische Fundusuntersuchung und die optische Kohärenztomografie (OCT) sowie bei bestimmten Konstellationen die Fluoreszeinangiographie,

In nationalen und internationalen Leitlinien, Stellungnahmen und Reviews sowie in allen großen IVOM-Studien wird die OCT wie auch bei der Erstindikationsstellung als Instrument für die Verlaufsbeurteilung bzw. Therapiesteuerung der nAMD und der DMÖ empfohlen bzw. eingesetzt.

Die OCT ist aus den oben genannten Gründen auch bereits Gegenstand nahezu aller selektivvertraglichen Regelungen zur IVOM-Therapie.

²⁶⁴ https://www.gelbe-liste.de/produkte/Fluorescein-Alcon-10-Injektionsloesung_38/fachinformation

B-12.3 Fazit zur medizinischen Notwendigkeit

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es sich sowohl bei der AMD als auch beim DMÖ um schwerwiegende chronische Erkrankungen handelt, die unbehandelt bis zum Verlust der Sehfähigkeit fortschreiten können. Neben der unzweifelhaft bestehenden Notwendigkeit einer Behandlung mittels IVOM, ist die Steuerung dieses therapeutischen Vorgehens vor allem mit Blick auf die über Jahre erforderliche Wiederholung der therapeutischen Maßnahmen und der damit verbundenen Risiken und Nebenwirkungen erforderlich und kann angesichts der verfügbaren diagnostischen Maßnahmen in vergleichbarer Form nur mittels OCT durchgeführt werden. Zusammenfassend erkennt der G-BA daher die hohe medizinische Notwendigkeit der OCT sowohl für die primäre Diagnostik als auch für die Therapiesteuerung für die Krankheitsbilder der neovaskulären AMD (nAMD) und des Makulaödems (DMÖ) im Rahmen der Diabetischen Retinopathie an.

B-13 Zusammenfassung der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

B-13.1 Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration

Bei der neovaskulären AMD (nAMD) handelt es sich um chronische Erkrankungen, die über mehrere Jahre hinweg einer regelmäßigen augenärztlichen Betreuung und Behandlung bedürfen.

Das primäre Ziel einer IVOM-Therapie mit VEGF-Inhibitoren besteht darin, die Behandlung möglichst frühzeitig, bei noch gut erhaltenem Sehvermögen zu beginnen und eine Stabilisierung zu erreichen, um somit eine weitere Krankheitsprogression zu verhindern. Gerade bei Patienten mit einem noch gut erhaltenen Visus stellt somit eine Visus-Verbesserung nicht das primäre Ziel dar.

Insbesondere bei der Langzeitbehandlung dieser Erkrankungen sind patientenindividuelle, bedarfsorientierte Therapieschemata notwendig.

Aufgrund der Nicht-Unterlegenheit eines OCT-basierten Therapieschemas zur Visus-Stabilisierung im Vergleich zu einer kontinuierlichen Behandlung in fixen Abständen, zur Senkung des durch die Invasivität einer IVOM bedingten kumulativen IVOM-assoziierten Endophthalmitisrisikos sowie wegen des Fehlens geeigneter alternativer morphologischer Untersuchungsmethoden bei der Anwendung eines patientenindividuellen, bedarfsorientierten Therapieschemas mit der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen kommt der G-BA in der Gesamt abwägung der vorliegenden Erkenntnisse zur Methode zu der Einschätzung, dass der Nutzen und die Notwendigkeit der OCT in der Therapie der neovaskulären AMD gegeben sind.

B-13.2 Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie

Beim diabetischen Makulaödem im Rahmen einer diabetischen Retinopathie (DMÖ) handelt es sich um chronische Erkrankungen, die über mehrere Jahre hinweg einer regelmäßigen augenärztlichen Betreuung und Behandlung bedürfen.

Das primäre Ziel einer IVOM-Therapie mit VEGF-Inhibitoren Glukokortikoiden besteht darin, die Behandlung möglichst frühzeitig, bei noch gut erhaltenem Sehvermögen zu beginnen und eine Stabilisierung zu erreichen, um somit eine weitere Krankheitsprogression zu verhindern. Gerade bei Patienten mit einem noch gut erhaltenen Visus stellt somit eine Visu-Verbesserung nicht das primäre Ziel dar. Eine Visus-Verbesserung kann aber bei Patienten mit ausgeprägtem Makulaödem mit dadurch beeinträchtigtem Visus und bei rechtzeitigem Therapiebeginn eintreten und ist dann von erheblicher Relevanz für betroffene Patienten.

Insbesondere bei der Langzeitbehandlung dieser Erkrankungen sind patientenindividuelle, bedarfsorientierte Therapieschemata notwendig.

Aufgrund der Nicht-Unterlegenheit eines OCT-basierten Therapieschemas zur Visus-stabilisierung im Vergleich zu einer kontinuierlichen Behandlung in fixen Abständen, zur Senkung

des durch die Invasivität einer IVOM bedingten kumulativen IVOM-assoziierten Endophthalmitisrisikos sowie wegen des Fehlens geeigneter alternativer morphologischer Untersuchungsmethoden bei der Anwendung eines patientenindividuellen, bedarfsorientierten Therapieschemas mit der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen kommt der G-BA in der Gesamt abwägung der vorliegenden Erkenntnisse zur Methode zu der Einschätzung, dass der Nutzen und die Notwendigkeit der OCT in der Therapie des Makulaödems im Rahmen einer diabetischen Retinopathie gegeben sind.

B-14Anhang

B-14.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

B-14.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 2. November 2015
BANz AT 02.11.2015 B4
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung
der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration
sowie des Makulaödems
im Rahmen der Diabetischen Retinopathie**

Vom 29. Oktober 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 16. April 2015 wird das folgende Thema beraten:

„Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

oct_135@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2236/>.

Berlin, den 29. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

B-14.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-14.1.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen

Die Übersicht der eingegangenen Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-14.2 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur optischen Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie

Beschlussentwurf



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie

Vom 29. Oktober 2015

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 29. Oktober 2015 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 16. April 2015 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes für die Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie durchführen.

Berlin, den 29. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Der Vorsitzende

Deisler



**Konkretisierung des
Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:
Bewertung der Optischen Kohärenztomographie zur
Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären
altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems
im Rahmen der Diabetischen Retinopathie**

Vom 29. Oktober 2015

Mit Schreiben vom 16. April 2015 wurde durch den GKV-Spitzenverband die Bewertung der Optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ) nach § 135 Absatz 1 SGB V beantragt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 29. Oktober 2015 in Delegation für das Plenum gemäß Entscheidung vom 16. April 2015 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ gemäß §§ 139b Absatz 1 Satz 1 i.V.m. 139a Absatz 3 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Zur Nutzenbewertung soll das IQWiG gemäß § 139 a Absatz 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung der OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ durchführen.

Bei der Formulierung der Fragestellung sollen insbesondere folgende Aspekte erfasst werden:

- Zielpopulation: Patientinnen und Patienten mit nAMD oder DMÖ
- Nutzen der zum Einsatz kommenden OCT-Verfahren (time-domain / spectral-domain) bei Diagnose von nAMD und DMÖ und Steuerung der IVM¹-Therapie mit VEGF-Inhibitoren und bei DMÖ auch mit Steroiden
- Vergleichsmethoden für Diagnose und Behandlungssteuerung bei nAMD und DMÖ, insbesondere klinische Methoden zur Visusbestimmung, Biomikroskopie, Fluoreszenzangiographie
- Patientenrelevante Endpunkte, insbesondere Erhalt und Verbesserung der Sehschärfe bzw. Verzögerung des Sehschärfeverlustes durch den Einsatz der Methode bei Diagnose und Behandlungssteuerung und Einfluss der Methode auf die Anzahl der notwendigen Behandlungsinterventionen (VEGF-Injektionen) bei nAMD und DMÖ

Neben der genannten Fragestellung soll auch der Nutzen von verschiedenen OCT-Anwendungsstrategien im Vergleich untereinander untersucht werden.

¹ intravitreale Medikamentengabe

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Absatz 2 VerfO zu erfolgen.

Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Einschätzungen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das Institut dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag des GKV-Spitzenverbands vom 3. März 2015
- Beschluss zur Annahme des Antrags auf Überprüfung der OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ durch den G-BA vom 16. April 2015,
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 29. Oktober 2015
- Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens,
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.

IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis

II. Quartal 2017

erfolgen.

Es werden vorläufig weiterhin folgende Zeitpunkte für die Fertigstellung bzw. Vorlage von Teilergebnissen der Auftragsbearbeitung - definiert im Methodenpapier des IQWiG - vereinbart:

- | | |
|--------------------|--------------|
| • I. Quartal 2016 | Berichtsplan |
| • IV. Quartal 2016 | Vorbericht. |

B-14.3 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur optischen Kohärenztomografie bei neovaskulärer alters-bedingter Makuladegeneration sowie beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der optischen Kohärenztomografie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie (Auftrag D15-01, Version 1.1, Stand: 7. Juli 2017) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar: [URL](#), abgerufen am 17. August 2017.

B-14.4 Antworten des IQWiG auf Fragen der AG OCT vom 22.06.2017

Die Antworten des IQWiG auf Fragen der AG OCT vom 22.06.2017 sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-14.5 Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichtes des IQWiG

Der Abschlussbericht des IQWiG wurde am 7. Juli 2017 veröffentlicht. Er wird vom G-BA als eine Grundlage für die weiteren Beratungen unter Anwendung der Vorgaben der VerfO genutzt.

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

C-1 Einleitung

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 Buchstabe b VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen (zur sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 Buchstabe a VerfO wird auf Kapitel *B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit* verwiesen).

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

C-2.1 Position GKV-SV

Für die Notwendigkeit der OCT in der vertragsärztlichen Versorgung ergeben sich keine über die in der sektorenübergreifenden Bewertung der Notwendigkeit dargestellten hinausgehenden Aspekte.

C-2.2 Position KBV/DKG/PatV

Die Untersuchung mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) im Rahmen der hier relevanten Anwendungsfälle (siehe Kapitel B-12) kann ohne Einschränkungen im vertragsärztlichen Bereich durchgeführt werden. Sie ist aus diesem Grund bereits in größerem Umfang in augenärztlichen Praxen verfügbar und wird dort eingesetzt. Die sektorspezifische Bewertung führt daher nicht zu einer abweichenden Einschätzung der Notwendigkeit des Einsatzes der OCT.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

C-3.1 Position GKV-SV

Die Anwendung der Methode ist unabhängig von mit deren Einsatz vermiedenden oder verbundenen Kosten unwirtschaftlich, da nicht von einem Nutzen ausgegangen werden kann.

C-3.2 Position KBV/DKG/PatV

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung ist es notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Diagnostik mit und ohne OCT, sowie andererseits die Auswirkungen der jeweiligen Diagnostik im Hinblick auf Therapieentscheidungen und Prognose zu quantifizieren, um schließlich diese Größen miteinander ins Verhältnis setzen zu können. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Bei der Bewertung dieser Aspekte für die Optische Kohärenztomographie in der Diagnostik der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration und des Diabetischen Makulaödems war jedoch zu berücksichtigen, dass weder für den Krankenhaus- noch für den vertragsärztlichen Bereich entsprechende gesundheitsökonomischen Evaluationen vorlagen, die eine aussagefähige Bewertung der Wirtschaftlichkeit der OCT in der Diagnostik und Therapie der genannten Erkrankungen unter den genannten Bedingungen ermöglicht hätten.

C SEKTORSPEZIFISCHE BEWERTUNG DER NOTWENDIGKEIT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IN DER VERTRAGSÄRZTLICHEN VERSORGUNG

Dem G-BA liegen keine Unterlagen vor, die der Wirtschaftlichkeit der OCT in der vertragsärztlichen Versorgung entgegenstehen würden.

D Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA

D-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer SN zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß § 91 Absatz 5 SGB V
- Spitzenorganisationen der betroffenen Leistungserbringer gemäß § 92 Absatz 7d Halbsatz 2 SGB V

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 26. April 2018 folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel D-4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, Gebrauch (siehe Kapitel D-4.1).
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Möglichkeit zur Stellungnahme gemäß § 20 Absatz 5 GO für die Deutsche Retinologische Gesellschaft

D-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in Delegation für das Plenum nach § 3 Absatz 1 Satz 2 Geschäftsordnung (GO) und 1. Kapitel § 10 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in seiner Sitzung am 26. April 2018 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren nach § 91 Absatz 5 SGB V sowie § 92 Absatz 7d SGB V vor seiner Entscheidung über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DR) einzuleiten.

Den jeweils einschlägig in der AWMF organisierte Fachgesellschaften, den maßgeblichen Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller, den betroffenen Medizinprodukteherstellern, der Deutschen Retinologischen Gesellschaft sowie der Bundesärztekammer wurde Gelegenheit gegeben, innerhalb einer Frist von vier Wochen zur beabsichtigten Beschlussfassung für eine Änderung der MVV-RL Stellung zu nehmen. Den angeschriebenen Organisationen wurden auch die Tragenden Gründe sowie die Zusammenfassende Dokumentation als Erläuterung übersandt.

Die Stellungnahmefrist endete am 25. Mai 2018.

D-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,

- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

D-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

D-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Die eingegangenen Stellungnahmen der Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme (SN) gegeben wurde, sowie entsprechende Eckdaten zum Eingang und zur Anhörung sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang SN	Bemerkungen
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V		
Bundesärztekammer (BÄK)	25.05.2018	
Jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d SGB V; vom G-BA bestimmt		
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	22.05.2018	
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)	24.05.2018	gemeinsame Stellungnahme mit RG und BVA
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		
von der AWMF bestimmte zusätzlich ausgewählte Fachgesellschaften		
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)		
Deutsche Gesellschaft für Gerontologie & Geriatrie (DGGG)		
Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT)		
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang SN	Bemerkungen
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V		
Carl Zeiss Meditec Vertriebsgesellschaft mbH		
Oculus Optikgeräte GmbH	25.05.2018	
Möglichkeit zur Stellungnahme gemäß § 20 Absatz 5 GO		
Deutsche Retinologische Gesellschaft (RG)	24.05.2018	gemeinsame Stellungnahme mit DOG und BVA
Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen, die unaufgefordert Unterlagen eingereicht haben		
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	24.05.2018	gemeinsame Stellungnahme mit DOG und RG

D-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Den Stellungnehmern wurden die folgenden Unterlagen übermittelt.

Position GKV-SV

- Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der MVV-RL
- Zusammenfassende Dokumentation (ZD) zur Position GKV-SV

Position KBV, DKG und PatV

- Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der MVV-RL
- Zusammenfassende Dokumentation (ZD) zur Position KBV, DKG und PatV

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens – mit Ausnahme der o.g. ZD - sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

D-6 Schriftliche Stellungnahmen

Weitere Informationen zu den Volltexten der schriftlichen Stellungnahmen finden sich im Kapitel D-9.

D-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen

In den nachstehenden Tabellen sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

D-6.1.1 Übergreifendes Votum der Stellungnehmer

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
1.	DDG	<p><i>Tragende Gründe Kapitel 2.1 Medizinischer Hintergrund:</i> <i>„... Bei der nicht proliferativen DR treten Ausstülpungen (Mikro-aneurysmen) der Blutgefäße und Blutungen in der Netzhaut auf. ...“</i></p> <p>Die diabetische Retinopathie ist nicht ausschließlich als mikrovaskuläre Erkrankung zu verstehen. Auch neurodegenerative Pathomechanismen führen vor allem in frühen Stadien – selbst wenn noch keine Gefäß- oder Perfusionsveränderungen vorhanden sind - zu morphologischen Veränderungen der neurosensorischen Netzhaut, die am besten mit Hilfe der OCT erfasst werden können [7, 8]. Dies ist für die Einschätzung der Visusprognose unter Therapie bei diabetischem Makulaödem relevant.</p>	GKV-SV / KBV / DKG / PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Änderungen im Beschlussentwurf werden nicht thematisiert. Die Formulierung im medizinischen Hintergrund in den Tragenden Gründen wird angepasst.	Keine Änderungen
2.	DOG, RG, BVA	<p><i>Tragende Gründe Kapitel 2.1 Medizinischer Hintergrund:</i> In dem medizinischen Hintergrund, der wohl in großen Teilen aus der Zusammenfassung des IQWiG-Berichts übernommen worden ist, finden sich noch sachliche Fehler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Für die medikamentöse Behandlung der nAMD und des DMÖ stehen sowohl Antagonisten der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) als auch Kortikosteroidpräparate zur Verfügung.“ 	GKV-SV / KBV / DKG / PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Änderungen im Beschlussentwurf werden nicht thematisiert. Die Formulierung im medizinischen Hintergrund in den Tragenden Gründen wird angepasst.	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>Um keine Verwirrung für den Leser zu schaffen, sollten die zugelassenen und verwendeten Wirkstoffe korrekt für die betrachteten Indikationen differenziert werden. Kortikosteroidpräparate sind nicht indiziert im Rahmen der nAMD-Therapie und sind für diese Indikation auch nicht zugelassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Die FAG gilt dabei als diagnostische Standardmethode für die Erstdiagnose der nAMD“. <p>Obwohl die FAG einen wichtigen Bestandteil der Basisdiagnostik darstellt, bestand die frühere Standardmethode immer aus einer Kombination der Untersuchungsverfahren. In dem Verfahren geht es demnach keinesfalls um eine vergleichende Bewertung allein zu FAG, sondern zur kombinierten Anwendung der Untersuchungen Visusbestimmung, FAG und Funduskopie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • „es kann zu Verzerrungen (Metamorphopsien) oder Ausfällen im Gesichtsfeld (Skotomen) kommen“ <p>Für das Symptom „Metamorphopsie“ (verzerrter Seheindruck) gibt es keinen Plural. Daher sollte im Text jeweils „Metamorphopsien“ durch „Metamorphopsie“ ersetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Bei der nicht proliferativen DR treten Ausstülpungen (Mikroaneurysmen) der Blutgefäße und Blutungen in der Netzhaut auf.“ <p>Die DR darf nicht ausschließlich als mikrovaskuläre Erkrankung betrachtet werden. Neurodegenerative Pathomechanismen führen – selbst in Abwesenheit von Gefäß- oder Perfusionsveränderungen - zu morphologischen Veränderungen der neurosensorischen Netzhaut, die am besten mit Hilfe des OCT erfasst werden können [9, 16]. Dies ist für die Einschätzung der Visusprognose unter Therapie bei DMÖ relevant.</p>		
3.	DOG, RG, BVA	<p><i>Tragende Gründe 2.1 Medizinischer Hintergrund:</i></p> <p>Sowohl nAMD als auch DR stellen chronisch progrediente Erkrankungen dar. Bei der Charakterisierung der Indikationen muss daher beachtet werden, dass es aktuell keine Aussichten auf Heilung in den Zeiträumen gibt, die bei der Analyse des IQWiG zugrunde gelegt wurden.</p>	GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Änderungen im Beschlussentwurf werden nicht thematisiert.	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>Aufgrund der fehlenden kurativ wirksamen Medikamente muss eine Bewertung der diagnostisch-therapeutischen alternativen Behandlungsstrategien Zeiträume von Jahrzehnten berücksichtigen. Die Konsistenz von Studiendaten muss für unterschiedliche Beobachtungszeiträume bewertet werden. Lange Zeiträume über einige bis viele Jahre müssen der Maßstab sein, wenn der Nutzen der verschiedenen Optionen geprüft wird.</p>	<p>Ergänzend sei angemerkt, dass die Erkenntnisse in Bezug auf die OCT auch hinsichtlich des verfügbaren Beobachtungszeitraumes in Verbindung mit den Beobachtungszeiträumen zu sehen sind, für die Ergebnisse zur Arzneimitteltherapie vorliegen, zu deren Steuerung die OCT dienen soll. Eine lediglich längere Beobachtungsdauer kann nicht dazu führen, dass eine zur Nutzenbewertung ansonsten nicht geeignete Studien oder Daten herangezogen werden.</p> <p>KBV / DKG / PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen; es wird ein wichtiges Problem angesprochen, dass insgesamt wenig Langzeitdaten vorliegen. Um überhaupt Informationen zu den Langzeitverläufen zu erhalten, muss auf die Evidenz aus nicht-randomisierten Studien und auf epidemiologische Daten zurück gegriffen werden.</p>	
4.	DOG, RG, BVA	<p><i>Tragende Gründe Kapitel 2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung Entwurf KBV, DKG, PatV;</i> <i>bzw. 2.1.3 Methode Entwurf GKV-SV vom 26.04.2018;</i> <i>In beiden Beschlussvorlagen sollte ergänzt werden, dass der zu fordernde Standard der OCT-Untersuchung auf Spektral-Domain (SD-OCT) oder Swept-Source (SS-OCT) Technologie basieren soll.</i> In der gemeinsamen Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur Qualitätssicherung der OCT [7] wird unter 1. Aufnahmetechnische Qualitätsanforderungen folgendes aufgeführt:</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Änderungen im Beschlussentwurf werden nicht thematisiert.</p> <p>Ergänzend sei angemerkt, dass sich Vorgaben zu einzelnen Technologien im Rahmen der Methode erübrigen, wenn die Methode nicht in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt wird.</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		„Die Untersuchungs- und Aufnahmetechnik muss dem aktuellen Stand entsprechen. Derzeit erfüllen die spektral-domain (SD)-OCT- und swept-source (SS)-OCT-Bildgebung, auch Fourier-OCT genannt, diese Anforderung.“	KBV / DKG / PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Auf der Basis der zum jetzigen Zeitpunkt verfügbaren Literatur ergibt sich nicht die Notwendigkeit, die Qualitätsanforderungen auf bestimmte Verfahren oder Geräte zu beschränken.	
5.	Oculus	<p><i>Entwurf GKV-SV, 26.04.2018</i></p> <p>Hier gilt es vermutlich abzuwägen, ob man Studiendesigns, welche meist älter als 5 Jahre sind, was in der sich wissenschaftlich sehr schnell entwickelnden OCT-Diagnostik und den sich verfeinernden Behandlungsprotokollen im Bereich IVOM einen nicht mehr aktuellen Kenntnisstand darstellt, oder den aktuellen Wissenstand, formuliert in den aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der ophthalmologischen wissenschaftlichen Gemeinde, repräsentiert durch die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und der Retinologische Gesellschaft (RG), folgt.</p> <p>Auch ist der Kenntnisstand bezüglich der Interpretation der OCT-Aufnahmen ist in den letzten Jahren durch kontinuierliche Weiterbildung stark gestiegen, was eine höhere Zuverlässigkeit in der korrekten Beurteilung der Notwendigkeit einer IVOM erwarten lässt.</p> <p>Wir würden uns für Beschlussentwurf KBV,DKG, Pat; Stand:26.04.2018 aussprechen.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Das Votum für den Beschlussentwurf der KBV, DKG und Patientenvertretung ist nicht nachvollziehbar begründet. Es ist nicht erkennbar, wie sich Studiendesigns innerhalb von 5 Jahren verändert haben sollten. Insofern neue Erkenntnisse vorliegen sollten, sind diese nicht dargelegt. Die Nutzenbewertung erfolgte auf der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichts und unter Zugrundelegung der relevanten Studien. Die fachliche Qualität der Befundung von OCT-Aufnahmen ist ein damit nicht erkennbar in Zusammenhang stehender Sachverhalt.</p> <p>KBV / DKG / PatV: Das zustimmende Votum zu den Beschlussdokumenten von KBV, DKG und PatV wird zur Kenntnis genommen.</p>	Keine Änderungen
6.	Oculus	<i>Zu C-3 der ZD:</i>	GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Kostenbelastung	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
		<p>Da die feuchte AMD eine chronische Krankheit darstellt, kann ein Therapieabbruch nach einem gewissen Behandlungszeitraum mit monatlichen Injektionen durch hohe Kostenbelastung der GKV im Raum stehen. Eine Verringerung der Injektionen durch ein auf OCT Diagnostik unterstütztes Treat and Extend-Therapieintervall mit geringer Injektionsanzahl kann hier die medizinische Versorgung über einen längeren Zeitraum ermöglichen. Dies sollte man auch in Hinblick auf das Renteneintrittsalter und der damit zu bewertenden längeren Erwerbstätigkeit Berücksichtigung finden.</p>	<p>durch die GKV ist nachrangig, wenn eine Versorgung zur Erreichung des Patientennutzens erforderlich ist. Eine Versorgung mit Hilfe von Injektionen ist auch über einen längeren Zeitraum möglich. Es stehen auch Vorgehensweisen zur Verfügung, die eine Verringerung der Zahl der Injektionen ohne Anwendung der OCT ermöglichen zur Verfügung (z. B. durch Einsatz einer Arzneimitteltherapie, die eine geringeren Injektionsfrequenz ermöglicht). Wie der Erhalt der Erwerbsfähigkeit mit der Therapiefrequenz zusammenhängen sollte ist nicht ersichtlich.</p> <p>KBV / DKG / PatV: Das zustimmende Votum zu den Beschlussdokumenten von KBV, DKG und PatV wird zur Kenntnis genommen.</p>	
7.	Oculus	<p><i>Allgemein</i> Wir würden uns für Beschlussentwurf KBV,DKG, Pat; Stand:26.04.2018 aussprechen, welche OCT-Diagnostik gestützte Therapieverfahren befürwortet.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Das Votum für den Beschlussentwurf der KBV, DKG und Patientenvertretung ist nicht nachvollziehbar begründet</p> <p>KBV / DKG / PatV: Das zustimmende Votum zu den Beschlussdokumenten von KBV, DKG und PatV wird zur Kenntnis genommen.</p>	Keine Änderungen

D-6.1.2 Auswertung der Stellungnahmen zur Position des GKV-SV

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
1.	DDG	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i></p> <p>Der Beschlussentwurf des GKV-SV, Stand 26.04.2018 wird abgelehnt.</p> <p>In der „Nationalen VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2015“ der Bundesärztekammer (BÄK), der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [1] werden in Abschnitt 3 Untersuchungen und allgemeine Behandlungsstrategien (S.20-21) zum Thema OCT zwei Empfehlungen gegeben:</p> <p>„... Empfehlung 3-5</p> <p>Zur Differentialdiagnose einer Makulopathie bei Menschen mit Diabetes, die als potentiell therapiebedürftig eingeschätzt wird, kann eine optische Kohärenztomographie (OCT) erforderlich sein. Expertenkonsens auf der Grundlage von: [76], (LoE 4)</p> <p>Empfehlungsgrad B beschrieben als „offene Empfehlung“</p> <p>Empfehlung 3-6</p> <p>Zur Indikationsstellung und Verlaufskontrolle einer Therapie des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten soll eine optische Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt werden. Expertenkonsens auf der Grundlage von: [76; 77], (LoE: 4)</p> <p>Empfehlungsgrad A beschrieben als „starke Empfehlung“</p> <p>Die Empfehlungen werden folgendermaßen begründet:</p> <p>„Die optische Kohärenztomografie (OCT) ermöglicht die Darstellung anatomischer Details der zentralen Netzhaut mit einer axialen Auflösung von bis zu 3 µm. Dadurch ist eine Quantifizierung der Netzhautdicke [79] und eine Beurteilung der vitreoretinalen Grenzfläche, der Netzhautschichten und des subretinalen Raums möglich. Mit der OCT lassen sich Änderungen der Netzhautdicke von weniger als 10 % differenzieren [80], so dass eine quantitative Analyse sowohl des Spontanverlaufs der diabetischen Makulopathie als auch des Ansprechens oder Nicht-ansprechens auf eine Therapie möglich ist. Verlaufskon-</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die berichtende Darstellung zu Leitlinieninhalten ist für die Bewertung, die auf der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichtes erfolgte und die relevanten Erkenntnisse umfasste, nicht maßgeblich. Dies ist in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf des GKV-SV im Einzelnen dargelegt.</p> <p>Die lediglich das Erkrankungsbild und diagnostische Kenngrößen beschreibenden Ergebnisse, die dargestellt werden, führen hier zu keiner veränderten Bewertung.</p> <p>Der Einsatz der OCT im Rahmen von Zulassungsstudien ist für die Bewertung ohne Relevanz.</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>trollen sind bei vielen OCT-Geräten ortsidentisch möglich. Die OCT-Untersuchung ist nicht-invasiv und kann in der Mehrzahl auch ohne Pupillenerweiterung durchgeführt werden. Die OCT ist derzeit nicht im Leistungskatalog der GKV. Die Kosten können dem Patienten aber im Rahmen des Kostenerstattungsverfahrens oder bei Sonderverträgen von der Krankenkasse erstattet werden. Prospektive Fallserien deuten darauf hin, dass sich nicht-diabetogene Makulaerkrankungen eines Menschen mit Diabetes mit Hilfe der OCT differentialdiagnostisch besser abgrenzen lassen. Dazu zählen unter anderen die vitreofoveale Traktion, die epiretinale Gliose oder die altersabhängige Makuladegeneration [81; 82]</p> <p>In der Übersichtsarbeit von Virgili et al. (2015) zur Diagnostik eines zentralen, klinisch signifikanten Makulaödems (CSMO) betrug in sieben Studien mit time-domain-OCT und zwei Studien mit spectral-domain-OCT (siehe Glossar) für den Parameter der zentralen Netzhautdicke die Sensitivität 0,78 (95% KI 0,72-0,83) und die Spezifität 0,86 (95% KI: 0,76-0,93) [76]. Zur Diagnose des diabetischen Makulaödems (DMO) lagen Sensitivität und Spezifität in zwei Studien jeweils bei 0,80 und in einer Studie jeweils bei 1,00 [76].</p> <p>Die OCT-Untersuchung mit Messung der Netzhautdicke ist fester Bestandteil jeder Zulassungsstudie der intravitrealen Medikamente bei diabetischem Makulaödem und ein klinisch relevantes Kriterium sowohl der Indikationsstellung als auch für die Effektivität der Behandlung [83-88]. Allerdings reicht zur augenärztlichen Beurteilung eines diabetischen Makulaödems mit der OCT nicht nur die Messung der zentralen Netzhautmittendicke, sondern es müssen alle Schnitte des gesamten Makulasektors visuell auf morphologische Veränderungen ausgewertet werden. ...“</p> <p>Die mit [] gekennzeichneten Literaturzitate finden Sie im Abschnitt „Literatur“ am Ende der Stellungnahme.</p> <p>Hieraus ergeben sich im Einzelnen:</p>		
2.	DDG	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.1.1. Diagnostik:</i></p>	GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
		<p>Die OCT wird in der NVL zur Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen nicht nur erwähnt, sondern</p> <ul style="list-style-type: none"> -als Bestandteil der Differential-Diagnostik des diabetischen Makulaödems „offen empfohlen“ -und für die Indikationsstellung und Verlaufskontrolle einer Therapie des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten „stark empfohlen“. <p>Dies entspricht auch dem, was seit Jahren von nationalen und internationalen augenärztlichen Fachgesellschaften für die Indikationsstellung und die Verlaufskontrolle der IVOM-Therapie bei nAMD und DMÖ (s. TrG von KBV, DKG und PatV 2.3.2) publiziert wird.</p>	<p>Die berichtende Darstellung zu Leitlinieninhalten ist für die Bewertung, die auf der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichtes erfolgte und die relevanten Erkenntnisse umfasste, nicht maßgeblich. Dies ist in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf des GKV-SV im Einzelnen dargelegt.</p>	
3.	DDG	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.1.2. Behandlung:</i></p> <p>In Absatz 3, Satz 3 wird die NVL zur Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen inkorrekt zitiert und interpretiert: die OCT wird nicht nur „häufig“ für die Behandlungsentscheidung bei diabetischem Makulaödem herangezogen, sondern soll (Empfehlungsgrad A) durchgeführt werden, was der klinischen Realität sowohl in Deutschland als auch international entspricht.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die berichtende Darstellung zu Leitlinieninhalten ist für die Bewertung, die auf der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichtes erfolgte und die relevanten Erkenntnisse umfasste, nicht maßgeblich. Dies ist in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf des GKV-SV im Einzelnen dargelegt.</p>	Keine Änderungen
4.	DDG	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.2.2 Bewertung durch den G-BA:</i></p> <p>In der Zusammenfassung liest man: „Die Funktion der OCT kann hier im Wesentlichen in der Erhebung eines Ausgangsbefundes bei Beginn einer intravitrealen Therapie der nAMD und der DMÖ und einer OCT-basierten Therapiesteuerung bestehen, die jedoch nicht benötigt wird.“</p> <p>Hierbei wird nicht berücksichtigt, dass man nur, wenn auch mit der OCT untersucht wird, die Befunde vor Beginn einer IVOM-Therapie differentialdiagnos-</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es wird nicht deutlich, wie der durch den Stellungnehmer genannte Beitrag zur Beschreibung des Krankheitsbildes in einen Nutzenbeleg münden könnte.</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>tisch korrekt zuordnen kann, die foveale Beteiligung des DMÖ sicher bestimmen oder eine Atrophie der äußeren Netzhaut (die eine Kontraindikation für die intravitreale Therapie darstellt) identifizieren kann.</p> <p>Das Gleiche gilt im Verlauf für</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Beurteilung des Therapieerfolges, der in der OCT quantitativ beurteilbar ist - und die Erkennung von Rezidiv-Aktivitäten, die durch die OCT früher sichtbar sind als alleine durch Fundoskopie und Visusprüfung. 		
5.	DDG	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i></p> <p><i>Tragende Gründe Kapitel 2.1.2. Behandlung:</i></p> <p>In Absatz 2 ist die klinisch wichtige Schrankenstörung, die zum diabetischen Makulaödem führt, nicht ausreichend berücksichtigt: VEGF führt zunächst zu einer Hyperpermeabilität der Gefäßwand, dadurch entwickelt sich das Makulaödem. Diese Störung der Blut-Retinaschranke ist durch eine Fluoreszeinangiographie (FAG) nur qualitativ darstellbar, kann aber nicht wie beim OCT quantitativ dargestellt werden, was zur Beurteilung der Therapie-Effizienz im Verlauf äußerst wichtig ist.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es wird nicht deutlich, wie eine quantitative gegenüber einer qualitativen Bestimmung der Blut-Retina-Schranke zu einem Nutzenbeleg führen könnte.</p>	Keine Änderungen
6.	DDG	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i></p> <p><i>Tragende Gründe 2.2. Bewertung des medizinischen Nutzens:</i></p> <p>Die diabetische Retinopathie und damit auch das diabetische Makulaödem sind chronisch-progrediente Erkrankungen mit jahrelangen Verläufen.</p> <p>Insofern bildet die Begrenzung der Beobachtungszeit von 2 Jahren bei den der Analyse des IQWiG zugrunde liegenden Studien die Krankheits-Realität nicht ab. Erforderlich sind Evaluierungen des Stellenwertes von Diagnostik und Therapie über Zeiträume von 3 - 5 Jahren und mehr [2].</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Erkenntnisse in Bezug auf die OCT sind, auch hinsichtlich des verfügbaren Beobachtungszeitraumes, in Verbindung mit den Beobachtungszeiträumen zu sehen, für die Ergebnisse zur Arzneimitteltherapie vorliegen, zu deren Steuerung die OCT dienen soll. Eine lediglich längere Beobachtungsdauer kann nicht dazu führen, dass eine zur Nutzenbewertung ansonsten nicht geeignete Studien oder Daten herangezogen werden.</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
7.	DDG	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.3.3 Diagnostische oder therapeutische Alternativen</i></p> <p><i>Kommentar zu: „Hier ergibt sich auch die zusätzliche Problematik einer ggf. sinnvollen Weiterführung der Therapie über den Zeitraum von 2 Jahren hinaus. Nur für den Zeitraum von bis zu 2 Jahren liegen zuverlässige Erkenntnisse zum Nutzen vor“:</i></p> <p>Wie oben schon erläutert, ist bei DMÖ oft eine lebenslange Überwachung und teilweise eine Weiterbehandlung oder eine erneute IVOM-Behandlung über mehr als 2 Jahre erforderlich. Die Anzahl erforderlicher IVOM ist bei dabei individuell sehr unterschiedlich, nimmt aber im Verlauf schon ab dem zweiten bis hin zum fünften Jahr kontinuierlich ab. Die DRCCR.net-Studie Protocol I [2] zum Beispiel belegt die Notwendigkeit und Häufigkeit von Behandlungen auch im 3. bis 5. Jahr. Damit ist der Satz „Nur für den Zeitraum von bis zu 2 Jahren liegen zuverlässige Erkenntnisse zum Nutzen vor.“ falsch.</p> <p>Eine intravitreale Therapie mit einem starrem Injektionsschema über 1 oder 2 Jahre hinaus würde für einen erheblichen Anteil der Patienten bedeuten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Übertherapie mit vermeidbaren Risiken wie Endophthalmitis, die zwar insgesamt bei Durchführung entsprechend der Empfehlungen der Fachgesellschaften eine geringe Häufigkeit hat, deren Risiko aber mit zunehmender Injektionszahl kumuliert [3] - eine vermeidbare Belastung durch eventuelle postoperative Schmerzen, die aufgrund länger anhaltender Irritationen von Bindehaut und Hornhaut durch die verwandten Antiseptika (Povidon-Jod) immer wieder auftreten können [4, 5, 6] - eine vermeidbares Mehr an zeitlicher Belastung und dies auch für die Angehörigen, die als Begleitung bei IVOM erforderlich sind. <p>Insofern ist bei allen Patienten eine Überprüfung der IVOM-Indikation im Therapieverlauf immer wieder zu empfehlen. Als Parameter für Behandlung bzw. Wiederbehandlung oder nicht sind Sehschärfe und Fundoskopie nicht ausreichend, dagegen stellt das OCT die wichtigste Untersuchung dar.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Aussage, es lägen lediglich für den Zeitraum von bis zu 2 Jahren zuverlässige Erkenntnisse (zur Arzneimitteltherapie) vor, bezieht sich auf die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren anhand systematischer Übersichtsarbeiten. Dies schließt nicht aus das auch Ergebnisse zu längeren Beobachtungszeiträumen aus verschiedenen Studien oder weiteren Publikationen zu Studienkollektiven vorliegen. Ergänzend sei angemerkt, dass in der durch den Stellungnehmer genannten Publikation (Elman et al. 2015) nicht die Arzneimitteltherapie mit Ranibizumab Gegenstand war, sondern Ergebnisse nach 5 Jahren einer Behandlung mit sofortiger Lasertherapie (ergänzend zu Ranibizumab) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer verzögerten (dann optionalen) Lasertherapie (ergänzend zu Ranibizumab).</p> <p>Weshalb, neben einer z. B. visus- bzw. sehschärfegesteuerten Therapie oder dem Einsatz von Funduskopien eine OCT eingesetzt werden soll, ist nicht dargelegt.</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
8.	DDG	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.3.3 Diagnostische und therapeutische Alternativen, Absatz 2, Satz 1: Einschub, dass die OCT-Diagnostik aufwendig und belastend für den Patienten sei.</i></p> <p>Dies ist nicht korrekt: Die OCT-Untersuchung ist bei nicht erweiterter Pupille möglich, sie ist nicht invasiv und rasch durchführbar und hat keinerlei Retinotoxizität. Insofern ist die Belastung für Patienten vernachlässigbar.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Insofern der Stellungnehmer auf den Satz „Es ist, jedenfalls in Bezug auf die nAMD, auch schon im Rahmen der Nutzenbewertung deutlich geworden, dass eine Therapiesteuerung alleine mit Hilfe der Sehschärfenbestimmung – mithin einer weder aufwändigen noch belastenden Diagnostik – möglich zu sein scheint.“ Bezug nimmt, ist anzumerken, dass hier nicht die Aussage formuliert wird, die OCT sei aufwändig oder belastend. Es wird vielmehr ausgesagt, die Visusbestimmung sei dies nicht.</p>	Keine Änderungen
9.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> Beschlussentwurf des GKV-SV, Stand 26.04.2018 wird abgelehnt. Der GKV-SV fordert im Beschlussentwurf: „Der Anlage II (Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) wird folgende Nummer angefügt: „[Y]. Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration und des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie““</p> <p>Dies überrascht sehr, da der Antrag auf Aufnahme dieser Leistung vom GKV-SV kam und mit einem in dessen Auftrag erstellten Gutachten begründet wurde. Seit über 10 Jahren erfolgt in Deutschland die Versorgung mit IVOM überwiegend über Selektivverträge, die fast alle die OCT-Diagnostik als zentralen Bestandteil beinhalten. Auch für in den Selektivverträgen enthaltene Qualitätssicherungsmaßnahmen stellt die OCT einen wesentlichen Baustein dar.</p> <p>Die OCT ist eine essentielle Diagnostik in allen IVOM-Zulassungsstudien bei nAMD und DMÖ. Sie wird von der Nationalen Versorgungsleitlinie für die Indikationsstellung und die Verlaufskontrolle der IVOM-Therapie bei DMÖ und seit</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Ein Antrag zur Überprüfung einer Methode nach § 135 Absatz 1 SGB V impliziert nicht, dass diese Methode nach der durchgeführten Bewertung auch in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen wird. Die Vorstellungen und Darlegungen des Antragsstellers – ob explizit darstellt oder vermutet – sind für die Bewertung nicht relevant. Die Verwendung der OCT in Zulassungsstudien ist für die Bewertung nicht relevant. Die berichtende Darstellung zu Empfehlungen augenärztlicher Fachgesellschaften ist für die Bewertung, die auf</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
		<p>Jahren von nationalen und internationalen augenärztlichen Fachgesellschaften für die Indikationsstellung und die Verlaufskontrolle der IVOM-Therapie bei nAMD und DMÖ (s. TrG von KBV, DKG und PatV 2.3.2) empfohlen und in einem Cochrane-Report für das DMÖ (s. TrG von KBV, DKG und PatV 2.3.2 und 2.3.3.2) befürwortet und sogar als neuer Referenzstandard beschrieben.</p> <p>Mit evidenzbasierter Medizin („evidence based medicine“) oder evidenzbasierter Praxis („evidence based practice“) ist eine Vorgehensweise des medizinischen Handelns zu verstehen, nach welcher individuelle Patienten auf Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten zu versorgen sind [20].</p> <p>Zu dem Stellenwert der OCT bei der Primärindikationsstellung und der Verlaufskontrolle der IVOM bei nAMD und DMÖ fehlen RCTs, die direkt über einen ausreichend langen Zeitraum eine Überlegenheit der OCT für die vom G-BA beratenen Sachverhalt prüfen, nämlich der OCT-Diagnostik in Kombination mit Visus, Ophthalmoskopie und FAG im Vergleich zu diesen ohne Kombination mit OCT. Die OCTAVE-Studie wurde von der Firma Novartis bedauerlicherweise nach kurzer Beobachtungszeit abgebrochen. Das Fehlen von Studien des höchsten Evidenzgrades ist aber nicht gleichzusetzen mit fehlender Evidenz. Sofern keine kontrollierte Studie für die besondere Situation des Patienten durchgeführt wurde, obliegt es dem Arzt die nächstbeste externe Evidenz zu finden und zu berücksichtigen [21]. Dies sind z.B. die von KBV, DKG und PatV in ihren TrG genannten Belege.</p> <p>Die Stellungnehmer sehen in der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz eindeutige Belege für den Nutzen der OCT sowohl in der Primärdiagnostik als auch in der Verlaufskontrolle aller zum Leistungskatalog der GKV gehörenden IVOM-Indikationen und befürworten deswegen die Aufnahme als GKV-Leistung und lehnen den im Beschlussentwurf des GKV-SV genannten Ausschluss ab.</p>	<p>der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichtes erfolgte und die relevanten Erkenntnisse umfasste (und somit auch die Bewertung auf den besten zur Verfügung stehenden Daten darstellte), nicht maßgeblich. Dies ist in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf des GKV-SV im Einzelnen dargelegt.</p> <p>Die vorliegenden Studien sind durchaus zur Nutzenbewertung geeignet, sodass von einem Fehlen von Evidenz nicht ausgegangen werden kann. Wie in den Tragenden Gründen differenziert dargelegt, haben die geeigneten, vorliegenden Studien jedoch nicht zu einem Nutzenbeleg geführt.</p>	
10.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.1 Medizinischer Hintergrund:</i> Das IQWiG ist vom G-BA beauftragt worden, den interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand OCT-gesteuerter Wiederbehandlungs-</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Kritik am IQWiG-Bericht kann hier nicht nachvollzogen werden, da keine konkreten Angaben gemacht werden.</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
		<p>schemata für nAMD und DMÖ zu untersuchen. Obwohl keine transparente Erklärung, insbesondere aber keine inhaltlich stichhaltige Begründung vom IQWiG angeführt wird, wieso die gefundene Evidenz - im Widerspruch zu Berichtsplan und Vorbericht - ignoriert werden sollte, weisen die wissenschaftlichen Fachgesellschaften darauf hin, dass diese Fakten trotz eventuell unterschiedlicher Auffassungen in Bezug auf die klinische Relevanz oder die Einordnung im Detail nicht ignoriert werden dürfen. In erster Linie besteht für Betroffene und Versorgungsstrukturen ein im klinischen Alltag höchstrelevanter Nutzen in der Verringerung der Frequenz der invasiven Behandlung (IVOM). Obwohl die Wirtschaftlichkeit in einem Methodenverfahren nicht im Vordergrund steht, sollten aber hochsignifikante Auswirkungen auf die Kosteneffizienz einer Therapie nicht ignoriert werden [18]. Entsprechend guter wissenschaftlicher Praxis sollte dieser Nutzen daher anerkannt und Berücksichtigung in der Gesamtbewertung durch den G-BA finden.</p>	<p>Die Frage der Kostenfolgen des Einsatzes der Methode ist nicht relevant, da ein Nutzen der Methode nicht gegeben ist. Eine Anwendung der Methode bei fehlendem Nutzen bzw. möglichem Schaden, alleine zur Reduktion der Behandlungskosten, ist nicht akzeptabel.</p>	
11.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe 2.1.1 Diagnostik:</i> Die OCT wird in der NVL zur Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen nicht nur erwähnt, sondern als fester Bestandteil der Diagnostik beschrieben. Hier wird empfohlen, der Stellungnahme aufgeführt unter B-4.3.1 Stellenwert der OCT für die Primärdiagnostik, der ZD, Entwurf KBV, DKG, PatV; Stand: 18.02.2018 zu folgen.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es ergibt sich keine Relevanz für den Beschlussentwurf.</p>	Keine Änderungen
12.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe 2.1.2 Behandlung</i> <i>Entwurf GKV-SV, 26.04.2018; Absatz zwei:</i> <i>Der klinisch wichtige Aspekt der Schrankenstörung bei nAMD und vor allem beim DMÖ ist hier nicht ausreichend berücksichtigt worden.</i> VEGF wurde ursprünglich als „Vascular Permeability Factor“ bezeichnet, da er vor dem Wachstum von Gefäßen zu einer Hyperpermeabilität der Gefäßwand führen kann. Im Bereich der Netzhaut betrifft dies vor allem die innere Blut-</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Änderungen im Beschlussentwurf werden nicht thematisiert. Die Formulierung im medizinischen Hintergrund in den Tragenden Gründen wird angepasst.</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>Retina-Schranke mit der Folge eines Ödems. Schrankenstörungen und deren Verlauf unter Therapie sind mit Hilfe der FAG lediglich qualitativ nachweisbar, quantitativ jedoch nur mit Hilfe der OCT zu erfassen.</p>		
13.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe 2.1.2 Behandlung</i> <i>Entwurf GKV-SV, 26.04.2018; Absatz drei, Satz drei sollte geändert werden in:</i> <i>„Wird eine Verlaufskontrolle durchgeführt, so wird neben der Erfassung des bestkorrigierten Visus (..), eine Fundusuntersuchung und eine OCT durchgeführt.“</i></p> <p>Die Literaturstellen NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes und die Behandlungsempfehlung anti-VEGF bei nAMD wird falsch zitiert bzw. tendenziös interpretiert. Die OCT wird nicht nur „häufig“ für die Behandlungsentscheidung im Verlauf herangezogen, sondern ist in der aktuellen Behandlungsrealität auch international fester Bestandteil der Diagnostik bei nAMD und dem DMÖ. Es gibt keine Zulassungsstudie in den letzten Jahren zu diesen oder anderen Erkrankungen der zentralen Netzhaut, die mit anti-VEGF oder Kortikosteroiden behandelt werden, die ohne regelmäßige OCT-Verlaufskontrollen konzipiert worden wäre.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Änderungen im Beschlussentwurf werden nicht thematisiert. Die Formulierung im medizinischen Hintergrund in den Tragenden Gründen wird angepasst.</p> <p>Die Verwendung der OCT in Zulassungsstudien ist für die Bewertung nicht relevant.</p>	Keine Änderungen
14.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.1.2 Behandlung:</i> <i>Absatz drei, Satz fünf sollte geändert werden in:</i> <i>„Zwischen den Verlaufskontrollen kann der Betroffene zum Beispiel mithilfe des Amsler-Gitter-Tests grob auf einen verzerrten Seheindruck prüfen.“</i></p> <p>Der Amsler-Gitter-Selbsttest kann keine augenärztliche Verlaufskontrolle ersetzen. Die wenigen Hinweise auf die Erfassung von Symptomen durch den Amsler-Gitter-Selbsttest liefern keine Evidenz für eine relevante Bedeutung im Rahmen der Therapiesteuerung. Die Veränderungen des Betroffenen sind bisher nicht quantifizierbar, der Test ist für eine Therapiesteuerung als subjektiver Parameter daher ungeeignet.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Änderungen im Beschlussentwurf werden nicht thematisiert. Die Formulierung im medizinischen Hintergrund in den Tragenden Gründen wird angepasst.</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
15.	DOG, RG, BVA	<p>zur Position des GKV-SV: <i>Tragende Gründe Kapitel 2.1.3 Methode, Satz 4 sollte geändert werden in:</i> <i>„In Deutschland kommt aktuell flächendeckend die SD-OCT zum Einsatz, welche eine technische Weiterentwicklung der nicht mehr empfohlenen TD-OCT darstellt.“</i> Für die Praxis wird die Anwendung der Time-domain-OCT nicht mehr empfohlen (siehe [7]).</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es sei angemerkt, dass sich Vorgaben zu einzelnen Technologien im Rahmen der Methode erübrigen, wenn die Methode nicht in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt wird.</p>	Keine Änderungen
16.	DOG, RG, BVA	<p>zur Position des GKV-SV: <i>Tragende Gründe Kapitel 2.1.3 Methode, Satz 5 sollte geändert werden in:</i> <i>„Ziel der Anwendung der SD-OCT im Therapieverlauf ist eine bedarfsgerechte Injektionshäufigkeit zur Stabilisierung oder Verbesserung des Sehvermögens.“</i> Ziel der Anwendung der OCT im Therapieverlauf ist eine bedarfsgerechte Injektionshäufigkeit zur Stabilisierung oder Verbesserung des Sehvermögens [11]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der individuelle IVOM-Bedarf bei nAMD und DMÖ stark variiert und über die Dauer der Erkrankung nicht konstant bleibt. Im ersten Jahr der Therapie bei nAMD schwankt der individuelle Injektionsbedarf bei einer PRN-Strategie von 3-12 IVOM (HARBOR--Studie [10]). Ein fixes Injektionsschema mit regelmäßigen Behandlungen unabhängig vom individuellen Verlauf der Erkrankung bedeutet für einen Großteil der Patienten eine aufwendige und unwirtschaftliche Überbehandlung mit Erhöhung des Schadenspotentials. Abgesehen vom kumulativen Infektionsrisiko hat das IQWiG die unzureichende Erfassung der Eingriffs-bedingten Schmerzen in den eingeschlossenen Studien leider weder methodisch kritisiert noch adressiert: Eine Berücksichtigung allein der SAE-Meldungen ist für einen invasiven Eingriff unzureichend; Belege, dass die einzelne IVOM in einer Häufigkeit von 5% mit starken Schmerzen verbunden ist, sollten nicht ignoriert werden [14]. Das meist zur Desinfektion verwendete Povidon-Iod führt zu Irritationen der Hornhautoberfläche und der Bindehaut [19]. Dadurch bedingte Beschwerden nach Ende der Wirkung der Lokalanästhesie sind im klinischen Alltag bei nicht wenigen</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Änderungen im Beschlussentwurf werden nicht thematisiert. Aufgrund der Ergebnisse der Nutzenbewertung kann die Einschätzung des Stellungnehmers, ein fixes Injektionsschema bedeute eine aufwändige und unwirtschaftliche Überbehandlung mit Erhöhung des Schadenspotenzials nicht nachvollzogen werden. Die unerwünschten Therapiewirkungen sind in der Nutzenbewertung adäquat gewürdigt worden. Weshalb der Stellungnehmer die von ihm genannten Hinweise auf teilweise noch intensivere Behandlungsnotwendigkeiten in Zusammenhang mit der Anwendung der OCT, die zu einer Reduktion der Behandlungsintensität und in Teilen zumindest zu entgangenem Nutzen führt, schildert ist nicht nachvollziehbar.</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>Patienten ein Problem. Manche Patienten klagen über tagelange Irritationen nach IVOM.</p> <p>Mittlerweile gibt es indirekte Hinweise aus aktuellen Studien, dass selbst eine fixe IVOM-Therapie mit bestimmten Behandlungsintervallen für Untergruppen der nAMD eine Unterbehandlung darstellen können [12]. Somit muss in der Diskussion des Anhaltspunkts auf eine mögliche Unterlegenheit OCT-gesteuerter Schemata berücksichtigt werden, welche Läsionen eingeschlossen wurden und wie die OCT-Steuerung erfolgte.</p>		
17.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.2 Bewertung des medizinischen Nutzens:</i></p> <p>Die Schlussfolgerungen im IQWiG-Abschlussbericht und damit die Argumentation in der neben genannten Beschlussvorlage sind in folgenden Punkten als unsicher einzustufen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Angesichts der Situation mit teils abgebrochenen RCTs, teils ausstehenden Studien sind bisher keine Belege identifiziert worden, die den Nutzen der OCT in Erstdiagnostik und Verlaufsbeurteilung ausschließen würden. Wegen des offensichtlichen Hinweises auf einen Nutzen der Methode formulieren vielmehr unabhängige Autoren in den systematischen Analysen (Cochrane), dass RCTs zum Nachweis eines Nutzens in der diagnostisch-therapeutischen Kette ethisch grenzwertig und herausfordernd (Studiendesign) seien. Die evidenzbasierte Nutzungsbewertung stößt dann an ihre Grenzen, wenn ein Verfahren eine bahnbrechende Neuerung darstellt, deren Nutzen offensichtlich ist. Die OCTAVE Studie wurde abgebrochen, da die OCT-gesteuerte IVOM Therapie im Verlauf der Studie zum von der EMA definierten Standard wurde, was in der Fachinformation von Lucentis® niedergelegt ist. Eine Fortsetzung der Studie war deshalb sinnlos. Die Ergebnisse geben durchaus Hinweise darauf, dass sich trotz des frühen Abbruchs Hinweise auf eine zunehmende Überlegenheit der OCT-Steuerung in Bezug auf Lebensqualität (p=0.007) ergeben. Die zunehmende Spanne der Behandlungszahlen (p=0.107) konnte sich 	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zu 1.: Es ist nicht die Aufgabe der Nutzenbewertung, den Nutzen der bewerteten Methode auszuschließen. Es ist auch nicht nachvollziehbar, weshalb der Stellungnehmende in Bezug auf den Einsatz der OCT im Rahmen der hier gegenständlichen Methode „von einer bahnbrechenden Neuerung, deren Nutzen offensichtlich ist“ ausgeht – angesichts der vorliegenden, durchgeführten Studien und deren Ergebnisse. Der angegebene Grund für den Abbruch der OCTAVE-Studie ist nicht maßgeblich für deren Bewertung. Dass und wie die Ergebnisse dennoch genutzt werden können, ist in den Tragenden Gründen auf der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichtes dargelegt. Inhalte von Fachinformationen zu Arzneimitteln sind im Rahmen der Bewertung nur insofern relevant, als dass die Anwendung einer Methode insbesondere dann in Frage steht, wenn diese</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>durch das Protokoll erst ab Monat 3 auswirken. Daher ist das Verzerrungspotential durch den frühen Studienabbruch erheblich. Der Grund für den Abbruch bestand in einer Änderung des Labels von Ranibizumab durch die europäische Zulassungsbehörde EMA:</p> <p>„Published clinical trials of PRN regimens that employed not only VA, but also imaging techniques, such as OCT, FA and biomicroscopy, to guide the re-treatment of wAMD, led to functional outcomes very similar to those of fixed monthly treatment regimens. [...] While these data indicate that consideration of multiple parameters may lead to higher sensitivity in diagnosing disease recurrence and thus earlier re-treatment, it is important to note that this approach does not result in a higher number of injections. [...] Clinical evidence provides the foundation for the hypothesis that anatomic changes precede functional deterioration.”</p> <p>Inzwischen ist für den Wirkstoff Aflibercept ebenfalls eine Änderung der Fachinformation mit einer Aufnahme der Morphologie-gestützten Wiederbehandlung, abweichend von der fixen monatlichen oder 2-monatlichen Therapie ab dem zweiten Jahr genehmigt worden. Dies ist nur erfolgt, weil es auch hier entsprechende Studiendaten und eine Sinnhaftigkeit der Behandlungssteuerung gibt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Wird aber die OCT für die Verlaufsdagnostik bei nAMD und DMÖ als notwendig erachtet, bedingt dies einen Ausgangswert, der im Rahmen der Erstdiagnostik nach Therapieindikation erhoben werden muss, um den initialen Behandlungserfolg zu quantifizieren. Die Notwendigkeit einer OCT-Untersuchung bei Diagnosestellung und im Verlauf ist folglich nicht zu trennen. 3. Morphologische Veränderungen, die durch die OCT exakt detektierbar und quantifizierbar sind, gehen dem Verlust des Sehvermögens in der Regel voraus (s.a. EMA statement oben). Der Verzicht auf die OCT-Diagnostik bedeutet eine Verzögerung des Wiedereinstiegs der Therapie von Rezidiven und damit eine potentielle irreversible 	<p>nach den Vorgaben der Fachinformation gar nicht angewandt werden dürfte. Eine Ermöglichung in diesem Zusammenhang ist jedenfalls nicht einem Nutzenbeleg gleichzusetzen.</p> <p>Zu 2. Auch wenn die Notwendigkeit eines Ausgangswertes durch die Angabe des Stellungnehmers keineswegs zwingend erscheint, so kann dem Stellungnehmer doch insofern zugestimmt werden, dass der Nutzen der Erstdiagnostik abhängig vom Nutzen des Einsatzes der OCT zur Verlaufssteuerung ist. Da letzter nicht nachgewiesen ist, ist jedenfalls der Nutzen des Einsatzes in der Primärdiagnostik ebenso wenig nachgewiesen.</p> <p>Zu 3. Ein Nachweis, dass eine ggf. mögliche Erkennung einer morphologischen Veränderung durch den Einsatz der OCT möglich ist, ist nicht einem Nutzen gleichzusetzen. Es erscheint vielmehr als die Rationale und Grundvoraussetzung, weshalb die OCT überhaupt zur Therapiesteuerung geeignet sein könnte. Die Frage, ob dies gelingt wurde in Studien untersucht, die Gegenstand der Nutzenbewertung waren. Im Ergebnis gelingt dies jedoch nicht.</p> <p>Zu 4. Der Bedarf an Anti-VEGF-Injektionen mag individuell unterschiedlich sein. Es ist jedoch ausweislich der Ergebnisse der Nutzenbewertung mit</p>	

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>Sehminderung.</p> <p>4. Der individuelle Bedarf an IVOM ist individuell sehr unterschiedlich. Ein fixes Injektionsschema bedeutet in vielen Fällen eine unwirtschaftliche Überbehandlung und setzt die Patienten unnötig einem Schadenspotential aus.</p> <p>5. Der in Abbildung 1 und 2 (Seiten 7 und 8) der Tragenden Gründe des GKV-SV aufgeführte Parameter des Sehvermögens (besser bestkorrigierte Sehschärfe) basiert auf einer Subgruppenanalyse von Patienten mit einem Sehschärfenanstieg von drei oder mehr Zeilen. Die Injektionsindikationen bei den zugrunde gelegten Studien CATT und IVAN, und dadurch auch die anzunehmende Unterdosierung der OCT-Steuerung, basierten zum großen Teil auf der inzwischen der als veraltet einzustufenden Time-domain OCT. Die Übertragbarkeit auf die aktuelle Versorgungsrealität ist deswegen limitiert. Außerdem ist es problematisch, wenn die vorher definierten Signifikanzschwellen für die post-hoc Responder-Analysen ignoriert werden.</p> <p>6. Die in der OCTAVE-Studie aufgeführten schweren unerwünschten Ereignisse werden als Nebenwirkung der OCT-Untersuchung interpretiert. Dies ist medizinisch nicht nachvollziehbar, da beide Studiengruppen eine OCT-Untersuchung erhielten, diese jedoch nur in der Gruppe „Sehschärfe + OCT“ in die Therapieindikation einfluss. Ein Zusammenhang der OCT-Untersuchung mit den als SUE berichteten Ereignissen wie atypische Migräne, chronische Leukämie, neutropenische Sepsis, Asthma oder Herz-Kreislaufkrankungen ist aus medizinischer Sicht absurd und sollte nicht in die Nutzenbewertung des OCT-Verfahren einfließen. Selbst das IQWiG hat hier keinen Hinweis auf einen Kausalzusammenhang gesehen und angesichts der geringen Zahlen einer abgebrochenen Studie die Wahrscheinlichkeit zufälliger Ungleichverteilungen betont (Zitat „Allerdings ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren. Denn die unerwünschten Ereignisse verteilen sich über alle Organe des Körpers und lassen nicht</p>	<p>Hilfe der OCT nicht gelungen, eine solche, dann jeweils individualisierte, Entscheidung zu Gunsten der Patienten zu nutzen.</p> <p>Zu 5. Die genannten Ergebnisse basieren nicht auf Subgruppenanalysen. Ob neuere technische Varianten zu anderen Ergebnissen geführt hätten, bleibt spekulativ. Es trifft nicht zu, dass vorab definierte Signifikanzschwellen für post-hoc Responder-Analysen ignoriert wurden. Insofern der Stellungnehmer auf die Bewertung der Eignung der Zielgrößen hiermit Bezug nimmt, sei unterstrichen, dass der Anteil der individuell eine relevante Verbesserung erreichenden Patientinnen oder Patienten die (einzige) sicher relevante Zielgröße darstellt, auf der die Bewertung hier richtigerweise beruht.</p> <p>Zu 6. Der Einwand des Stellungnehmers ist begründet. Eine Anpassung der Tragenden Gründe wird an dieser Stelle erfolgen. Dies bleibt jedoch ohne Folgen für die Nutzenbewertung bzw. den Beschlussentwurf.</p> <p>Zu 7. Es erfolgte keine Beschränkung auf maximal zwei Jahre. Allerdings liegen für den Zeitraum von bis zu zwei Jahren insbesondere belastbare Ergebnisse vor. Die Nutzenbewertung der OCT zur Therapiesteuerung impliziert keineswegs eine „lebenslängliche Ab-</p>	

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>erkennen, dass sie durch die Behandlung des Auges verursacht wurden“).</p> <p>7. Die Beobachtungszeit der der Bewertung zugrunde liegenden Studien ist auf maximal zwei Jahre beschränkt (siehe auch 2.3.3, Absatz 5). Die Schlussfolgerung in der Beschlussvorlage, dass die OCT-gesteuerte Therapie einer regelmäßigen Injektion nicht überlegen sei, lässt die wichtige Frage außer Acht, wie eine Therapiesteuerung danach aussehen soll. Es kann weder im Interesse der Patienten (kumulatives Endophthalmitisrisiko), der Augenärzte (kontinuierlich zunehmende Injektionszahl) noch der Kostenträger sein, sich in die lebenslängliche Abhängigkeit von einem festen Injektionsschema zu etablieren.</p> <p>Die auf der Sehschärfe basierende Therapieindikation unterliegt in klinischen Studien anderen Bedingungen als in der Behandlungsrealität. Klinische Studien definieren eine Einschlussobergrenze der Sehschärfe, um einen Deckeneffekt für den Parameter Visusverbesserung zu vermeiden. Dies ist im Behandlungsalltag nicht umsetzbar, da die frühe Behandlung bei nAMD und beim DMÖ eine bessere Schärfe über eine längere Zeit ermöglicht. Im klinischen Alltag ist das primäre Ziel die Vermeidung eines Sehverlusts, also eine Funktionsstabilisierung. Klinische Studien schließen vor Einschluss zudem Begleiterkrankungen aus, die sich auf die Sehschärfe auswirken können, um den Effekt einer Intervention eindeutiger bestimmen zu können. Der Effekt einer Kataraktoperation während der IVOM-Therapie oder einer nicht dokumentierten vitreofovealen Traktion würde die Ergebnisse einer solchen Studie unbrauchbar machen.</p>	<p>hängigkeit von einem festen Injektionsschema“ (u. a. besteht die Möglichkeit des Wechsels auf einen anderen Wirkstoff, der Verlängerung der Intervalle, der visusgesteuerten Therapie).</p> <p>Es ist nicht erkennbar, wie die Unterscheidung der klinischen Realität in Sicht des Stellungnehmers und der Bedingungen in Studien zu einer Nutzen-erkenntnis hier beitragen sollen. Insbesondere kann die Darstellung, dass in der klinischen Realität andere Patientengruppen behandelt würden als in den der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien, nicht dazu führen, dass ein Nutzenbeleg ohne Studien geführt werden könnte.</p>	
18.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.2.2 Bewertung durch den G-BA:</i> <i>Frage des Risikos der Infektion nach Injektion (Endophthalmitis):</i> <i>„Insbesondere ist das Auftreten der gravierenden Komplikation einer Infektion nach einer Injektion (Endophthalmitis) selten (indikationsübergreifend etwa 0,021% entsprechend 2,1 Fällen pro 10 000 Injektionen³⁶) und kann durch die</i></p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Das Infektionsrisiko hängt sicherlich von der Sorgfalt der Beachtung von Hygienemaßnahmen ab. Insgesamt wird hier nichts suggeriert, sondern davon ausgegangen, dass augenärztlich hier</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p><i>Einhaltung empfohlener adäquater Hygienemaßnahmen³⁷ wesentlich beeinflusst werden.“</i></p> <p>Das unter den tragenden Gründen aufgeführte Argument zur Endophthalmitisrate nach IVOM suggeriert, dass das klinisch relevante Risiko einer Infektion primär von Details der Behandlungsdurchführung abhängen würde. Dies ist nur bei Fahrlässigkeit des Operateurs, insbesondere der Nichtbeachtung der Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften für die Durchführung zutreffend.</p> <p>Die Infektionen des Augeninneren nach einer IVOM treten – wenn auch auf Grund der besseren Hygiene mit tendenziell niedrigerer Häufigkeit – in Deutschland als auch international regelmäßig auf und tragen zur Rate der Neuerblindungen bei [13].</p> <p>Inzwischen gibt es in der rezenten Literatur klare Belege, dass die Rate von Infektionen direkt und unmittelbar mit zunehmender Frequenz der verabreichten IVOM steigt [6]. Die kumulative Zunahme wirkt sich vor allem zwischen dem dritten und zehnten Behandlungsjahr deutlich aus, die in den bewerteten RCTs als Zeiträume nicht betrachtet wurden.</p>	<p>ein hoher Standard verwirklicht werden kann, der zu einer geringen Infektionsrate beiträgt.</p> <p>Eine isolierte Betrachtung der Injektionshäufigkeit in Zeiträumen, in denen in Bezug auf den Nutzen der Methode keine ausreichenden Informationen vorliegen, kann keinen entscheidenden Beitrag zur Nutzenbewertung leisten.</p>	
19.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i></p> <p><i>Tragende Gründe Kapitel 2.2.2 Bewertung durch den G-BA:</i></p> <p><i>Arzneimittetherapien für die Ergebnisse vorliegen:</i></p> <p><i>„Es ist jedoch ebenfalls ein Arzneimittel (Eylea®) mit dem Wirkstoff Aflibercept seit einigen Jahren verfügbar, das auch in zwei-monatlicher Frequenz angewendet werden kann“</i></p> <p>Leider sind die Autoren anscheinend nicht informiert, dass auch hier inzwischen auf Basis weiterer Studiendaten und angesichts möglicher längerer Intervalle mit OCT-Steuerung (spätestens ab dem zweiten Jahr auch in den Zulassungsstudien) die Fachinformation die Wiederbehandlung durch eine OCT-Steuerung aufgenommen hat.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es ist nicht erkennbar, dass der Nutzen der OCT für die Therapie mit dem genannten Wirkstoff belegt ist, insofern keinerlei Studien zu diesem Wirkstoff eingeschlossen werden konnten. Auch durch den Stellungnehmer werden diese nicht genannt. Wie an anderer Stelle bereits dargelegt, ist die Erwähnung von Vorgehensweisen in der Fachinformation zu einem Arzneimittelwirkstoff nicht einer Nutzenbewertung gleichzusetzen.</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
20.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.2.2 Bewertung durch den G-BA:</i> <i>Zusammenfassung:</i> <i>„Die Funktion der OCT kann hier im Wesentlichen in der Erhebung eines Ausgangsbefundes bei Beginn einer intravitrealen Therapie der nAMD und der DMÖ und einer OCT-basierten Therapiesteuerung bestehen, die jedoch nicht benötigt wird.“</i></p> <p>Wenn die OCT nicht benötigt würde, sollten die Autoren sich dazu äußern, wie die klinisch relevanten Funktionen zu Identifikation von Atrophie der äußeren Netzhaut, Ausschluss von Differentialdiagnosen, Identifikation der fovealen Beteiligung des DMÖ oder der Rezidivaktivität vor Sichtbarkeit in FAG, Funduskopie und Visusprüfung zu ersetzen sind.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Stellungnehmenden geben eine Reihe von Verwendungszwecken für die OCT an, deren Bezug zum Beratungsgegenstand unklar ist und für die keine Studien und Belege zum Nutznachweis angegeben werden.</p>	Keine Änderungen
21.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.3.3 Diagnostische und therapeutische Alternativen, Absatz 2, Satz 1:</i> <i>hier sollte der Einschub gestrichen werden, dass die OCT-Diagnostik aufwendig und belastend für den Patienten sei.</i></p> <p>Die OCT-Untersuchung ist bei nicht erweiterter Pupille möglich, ist nicht retinotoxisch, nicht invasiv und rasch durchführbar. Insofern ist die Belastung für Patienten vernachlässigbar.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Insofern der Stellungnehmer auf den Satz „Es ist, jedenfalls in Bezug auf die nAMD, auch schon im Rahmen der Nutzenbewertung deutlich geworden, dass eine Therapiesteuerung alleine mit Hilfe der Sehschärfenbestimmung – mithin einer weder aufwändigen noch belastenden Diagnostik – möglich zu sein scheint.“ so ist anzumerken, dass hier nicht die Aussage formuliert wird, die OCT sei aufwendig oder belastend. Es wird vielmehr ausgesagt, die Visusbestimmung sei dies nicht.</p>	Keine Änderungen
22.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.3.3 Diagnostische und therapeutische Alternativen, Absatz 3:</i></p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb der Stellungnehmer davon ausgeht,</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>„Es wird ja ein Arztbesuch ohnehin notwendig, zumindest um die OCT-Untersuchung durchzuführen, auch wenn dann abhängig von deren Ergebnis auf eine Injektion ggf. verzichtet wird. Es gibt hier also keine Grundlage für die Vermutung, mit Hilfe einer OCT-Steuerung ließe sich z. B. die Therapieadhärenz steigern.“</p> <p>Neben einem regelmäßigen, verlängerten Injektionsschema ist auch ein verlängertes Kontrollschema („Watch & Extend“) denkbar, um die Anzahl der Patienten-Arzt-Kontakte zu reduzieren, ohne regelmäßig zu injizieren. Auch die Bestimmung des Intervalls beim „Treat & Extend“ Schema basiert auf einer Dokumentation der funktionellen und morphologischen Krankheitsaktivität, also der OCT. Die Sätze verdeutlichen, dass die Autoren sich nicht über die unausweichliche Entscheidung zwischen lebenslanger monatlicher Behandlung oder längeren Therapieintervallen, vorwiegend auf Basis der OCT, im Klaren sind.</p> <p>Die Autoren ignorieren auch, dass OCT-Geräte flächendeckend bei fast jedem Augenarzt verfügbar sind und deswegen OCT-Untersuchungen wohnortnah angeboten und durchgeführt werden, Im Gegensatz dazu wird von der Mehrzahl der Augenärzte keine IVOM angeboten, sodass hierzu oft eine weitere Anreise erforderlich ist.</p>	<p>alle Behandlungsschemata und alle funktionellen und morphologischen Messungen basierten auf der OCT. Es ist ebenfalls nicht nachvollziehbar, weshalb der Stellungnehmer von einer lebenslangen monatlichen Behandlung ausgeht.</p> <p>Zur Frage der Verfügbarkeit von bestimmten Leistungen wurde in den Tragenden Gründen bzw. der Zusammenfassenden Dokumentation bereits wie folgt ausgeführt: „Eine postulierte Zentralisierung derjenigen Praxen (vergleichsweise wenigen), die eine Injektion durchführen, gegenüber der dezentralisierten Durchführung der OCT ändert diese Bewertung hier nicht: Zum einen können hier, beim Auseinanderfallen von Untersuchung und Injektion, zusätzliche Qualitätsprobleme entstehen. Zum anderen werden auch zusätzliche Aufwände für Patientinnen und Patienten (zwei Arztbesuche notwendig) gegeben sein.“ (siehe Abschnitt B 4.3 der ZD; Fussnote Nr. 45). Dies sei hier bekräftigt.</p>	
23.	DOG, RG, BVA	<p>zur Position des GKV-SV: Tragende Gründe Kapitel 2.3.3 Diagnostische und therapeutische Alternativen, Absatz 6,7:</p> <p>In der Fachinformation zu Lucentis und Eylea ist die Möglichkeit einer morphologischen, OCT-basierten Therapiesteuerung der Netzhauterkrankung beschrieben.</p>	GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
24.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.3.3 Diagnostische und therapeutische Alternativen, Absatz 9, Entwurf GKV-SV, 26.04.2018</i></p> <p><i>„Schließlich kann perspektivisch auch bedacht werden, dass sich ein weiteres Arzneimittel mit einem neuen anti-VEGF-Wirkstoff (Brolucizumab) in einer fortgeschrittenen Entwicklungsphase befindet. Zukünftig könnte dann ein fester, drei-monatiger Abstand zwischen Injektionen möglich sein und dabei auch eine Verbesserung der Therapieergebnisse durch einen insgesamt reduzierten Aufwand erhofft werden“</i></p> <p>Die Autoren erwähnen einen Wirkstoff (Brolucizumab), der nach mündlicher Veröffentlichung der 12-Monatsdaten (Posterpräsentation, ARVO 2018, USA) und nach Angaben des Herstellers nicht vor Ende 2019 in Deutschland zugelassen wird. In der Beschlussvorlage wird ein Potential für eine Therapiestrategie ohne OCT, auf der Basis eines hohen Anteils von Patienten mit 3-Monats-Intervallen gesehen. Leider wird auch hier ignoriert, dass den entsprechenden randomisierten, prospektiven Studien für die Therapieentscheidung (Basisdiagnostik, Wiederbehandlung) die Zuordnung des Behandlungsintervalls (2 Monate vs. 3 Monate) nicht ohne OCT möglich gewesen wäre. Somit wird es keine Zulassung oder Anwendung neuer Medikamente zur Behandlung der nAMD oder des DMÖs ohne die Berücksichtigung morphologischer OCT-Kriterien geben. Nachdem es sich um Non-Inferiority-Studien handelte, die eine Nichtunterlegenheit der Funktionsentwicklung zeigten, besteht die beschriebene „Verbesserung der Therapieergebnisse“ lediglich in signifikanten Unterschieden der Netzhautdicke, allein sichtbar in der OCT. Außerdem bestünde bei Brolucizumab, wenn sich die Erwartungen längerer Behandlungsintervalle bestätigen sollten, nach wie vor die Notwendigkeit, über den Verlauf von ein bis zwei Jahren hinaus Wiederbehandlungskriterien und Entscheidungen des Therapieabbruchs zu treffen, wozu dann wieder vor allem die OCT wichtige morphologische Kriterien liefern würde.</p>	<p>GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es ist gegenwärtig naturgemäß nicht sicher, ob zukünftig auch die Behandlung in 3-Monats-Intervallen möglich sein wird. Es ist ebenfalls nicht sicher, von welcher Bedeutung hierbei die OCT sein wird. Es besteht jedoch sehr wohl die Möglichkeit, dass hier 3-Monatsintervalle für Injektionen für einen bestimmten Zeitraum möglich sind, ohne dass eine OCT oder eine andere Diagnostik zur Therapiesteuerung während dieses Zeitraumes notwendig wäre.</p>	Keine Änderungen
25.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position des GKV-SV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.4 Bewertung des Potentials</i></p> <p>Bei der Bewertung des Potentials der OCT wird der Nutzen als noch nicht hinreichend belegt dargestellt. Hier liegt ein prinzipielles Problem vor, da der</p>	GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
		<p>Nutzen der OCT für die morphologische Differential- und Therapieverlaufsdagnostik anhand verschiedener Therapieschemata beurteilt wird, die im Wesentlichen auf zeitlich limitierten Studien bzw. Subgruppenanalysen basieren, die nicht zur Beantwortung dieser Frage konzipiert waren.</p> <p>Das Potential der OCT, in der Verlaufskontrolle mit weniger IVOM und damit geringerem Risiko und weniger Aufwand die Krankheitsaktivität bei nAMD oder DMÖ zu stabilisieren, ist aufgrund der vorliegenden Analyse von zweijährigen Studien nur eingeschränkt möglich, da sich die sich in Langzeitbeobachtungen des Therapiebedarfs gezeigt hat, dass die Anzahl der IVOM bei bedarfsangepassten Therapieschemata (Pro Re Nata) im Durchschnitt weniger werden.</p> <p>Parameter für die Krankheitsaktivität wie die bestkorrigierte Sehschärfe oder patientenberichtete Wahrnehmung von Metamorphopsie sind im Gegensatz zur objektiv quantifizierbaren OCT nicht lineare, psychophysische Funktionen, die erheblichen Schwankungen unterliegen können. Es gibt sichere Belege für die starke Variabilität der bestkorrigierten Sehschärfe am selben Tag oder Folgetag. Vor allem im oberen und unteren Visusbereich, der in den Studien ausgeschlossen wird, verhindert dies eine Therapiesteuerung. Eine Steuerung über den bestkorrigierten Visus ist auch dann nicht möglich, wenn signifikante Verbesserungen von mehr als drei Zeilen aufgrund des guten Ausgangsvisus (Deckeneffekt) nicht auftreten können oder kleine Änderungen im unteren Visusbereich vom Patienten überinterpretiert werden. Eine morphologische Objektivierung mittels OCT verbessert hier deutlich die Entscheidung zur Therapiepause oder -abbruch.</p> <p>Gerade angesichts der technischen Weiterentwicklung, was OCT-Geräte wie z.B. die Option der OCT-Angiographie, aber auch die Bildinterpretation über künstliche Intelligenz/maschinelles Lernen betrifft, entbehrt es erst recht jeder Grundlage, für die Zukunft noch größere Potentiale ausschließen zu wollen. Unter anderem die Investitionen der deutschen und internationalen Medizintechnik in die OCT-Technik (R&D) wären deutlich geringer, wenn auch nur ein geringfügiger Anlass zum Zweifel an einem Potential bestünde.</p> <p>Hinweisen möchten wir auch darauf, dass ohne die OCT-Diagnostik viele stationäre Patienten der Augenkliniken nicht adäquat versorgt werden könnten und eine korrekte Indikationsstellung für die Mehrzahl der vitreoretinalen Ope-</p>	<p>Der Stellungnehmer unterliegt einem Missverständnis, wenn er die Darlegungen zum Potenzial als grundsätzlichen Ausschluss der (technischen) Entwicklungsmöglichkeiten der OCT versteht (auch ggf. unter Einschluss neuerer Analysetechniken z. B. des maschinellen Lernens). Ein fehlendes Potenzial wird lediglich in Bezug auf die Methode, die der Nutzenbewertung zu Grunde lag, gesehen – nicht in möglichen, substantziellen Weiterentwicklungen der Technologie.</p> <p>Dem Stellungnehmer sei im Hinblick auf die postulierte Unzuverlässigkeit und somit Relevanz der Sehschärfe als zentraler, patientenrelevanter Zielgröße widersprochen. Insbesondere können „objektive“ Maße des Krankheitsgeschehens (als Surrogate) unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen als Maße des Therapieerfolges hier nicht ersetzen. Letztere waren daher zurecht auch wesentliche Zielgrößen aller zur Nutzenbewertung relevanten Studien.</p> <p>Die Ausführung des Stellungnehmenden zur OCT-Anwendung in Augenkliniken und in weiteren Anwendungsfeldern sind für den vorliegenden Beschluss nicht relevant.</p>	

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>rationen heute nicht mehr erfolgen könnte. Deswegen stellt die OCT-Diagnostik z.B. bei der Pars-plana-Vitrektomie mit Membran-Peeling seit Jahren einen unverzichtbaren Standard dar.</p> <p>Rezente Daten bestätigen nicht nur den Beleg für die Aussagekraft und diagnostische Güte der OCT, die wegen der Nicht-Invasivität in der multimodalen Verwendung frühere Verfahren ablöst [1, 4, 17]. Vielmehr gibt es auch zahlreiche Beispiele für Erkrankungen und Indikationen außerhalb der IVOM-Therapie, für die die OCT-Diagnostik alternativlos ist.</p> <p>So ist die Methode auch in der Detektion von Medikamenten-bedingten Nebenwirkungen unverzichtbar: Wenn beispielsweise die Toxizität von Hydroxychloroquin frühestmöglich erkannt werden soll, ist dies nicht allein mit elektrophysiologischen Methoden, Funduskopie und Visustestung möglich [11]; die morphologischen Veränderungen in der OCT und Ausfälle in der Perimetrie treten zeitlich vor den anderen Auffälligkeiten auf [3]. In der Detektion der Toxizität wird nicht von einer diagnostischen-therapeutischen Kette gesprochen; angesichts überlegener Gütekriterien der diagnostischen Methode bedingt die OCT einen unmittelbaren Nutzen für die Patienten und wurde konsequenterweise in internationale Leitlinien aufgenommen [2, 5].</p>		

D-6.1.3 Auswertung der Stellungnahmen zur Position von KBV / DKG / PatV

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
1.	DDG	<p><i>zur Position von KBV / DKG / PatV:</i></p> <p>Dem Beschlussentwurf von KBV, DKG, PatV; Stand: 26.04.2018 wird zugestimmt. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) stimmt diesem Beschlussentwurf inhaltlich zu.</p>	KBV / DKG / PatV: Das zustimmende Votum zu den Beschlussdokumenten von KBV, DKG und PatV wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderungen
2.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position von KBV / DKG / PatV:</i></p> <p>Beschlussentwurf von KBV, DKG, PatV; Stand: 26.04.2018 wird unterstützt.</p>	KBV / DKG / PatV: Das zustimmende Votum zu den Beschlussdokumenten	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschluss-entwurf
		<p>Im vorgelegten Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen können die augenärztlichen Fachgesellschaften den Ausführungen zu der Nutzenbewertung und der medizinischen Notwendigkeit inhaltlich zustimmen.</p> <p>Die wissenschaftlichen Fachgesellschaften weisen darauf hin, dass es weitere Indikationen für die intravitreale operative Medikamenteneinbringung (IVOM) gibt, für die der Einsatz der OCT unerlässlich ist. Bei der Indikation „Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen“ mit Jetrea steht in der Fachinformation: „Die Diagnose einer vitreomakulären Traktion (VMT) sollte das vollständige klinische Krankheitsbild einbeziehen einschließlich Patientenvorgeschichte, klinischer Untersuchung und der Untersuchung mit derzeit anerkannten diagnostischen Verfahren wie der optischen Kohärenztomographie (OCT).[15]“</p>	<p>von KBV, DKG und PatV wird zur Kenntnis genommen.</p>	
3.	DOG, RG, BVA	<p><i>zur Position von KBV / DKG / PatV:</i> <i>Tragende Gründe Kapitel 2.2, Absatz 2 sollte am Ende durch folgenden Satz ergänzt werden:</i></p> <p><i>„Für die differentialdiagnostische Beurteilung der Grenzfläche zwischen Netzhaut und Glaskörper, deren Störung zu gleichen Symptomen wie die nAMD oder das diabetische Makulaödem führen kann, ist die SD-OCT ein Standardverfahren und Grundlage für international anerkannte Klassifizierungen.“</i></p> <p>Das differentialdiagnostische Potential der OCT für die Diagnose- und Indikationsstellung wird in diesem Beschlussentwurf nicht berücksichtigt. Visusabfall, Metamorphopsie und fluoreszenzangiografisch dargestellte Schrankenstörungen können zum Beispiel auch als Folge einer vitreofovealen Traktion entstehen. Die intravitreale Behandlung mit VEGF-inhibierenden Substanzen wäre dann aber kontraindiziert. Kleine (<1500 µm) vitreofoveale Traktionen oder Adhäsionen sind funduskopisch nicht sicher zu diagnostizieren, jedoch mit Hilfe der SD-OCT mit hoher Sensitivität und Spezifität darzustellen. International werden diese Störungen der Glaskörper-Netzhaut-Beziehung qualitativ und quantitativ ausschließlich mit Hilfe der OCT klassifiziert (International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group [8].</p>	<p>KBV / DKG / PatV: Kenntnisnahme; die Tragenden Gründe werden entsprechend ergänzt.</p>	Keine Änderungen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
4.	BÄK	<p><i>zur Position von KBV / DKG / PatV:</i></p> <p>Die Bundesärztekammer unterstützt den Beschlussentwurf, wonach die optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf (Position von KBV, DKG und PatV).</p> <p>Wie in den tragenden Gründen ausgeführt wird, mögen die publizierten wissenschaftlichen Erkenntnisse zur optischen Kohärenztomographie im Sinne hochwertiger vergleichender Studien zwar begrenzt sein. Das IQTIG kommt in seinem Abschlussbericht auf dieser Basis zu dem Fazit, dass in „der Gesamtschau über alle Endpunkte [...] Nutzen und Schaden der OCT in der Erstdiagnostik und in der Therapiesteuerung fraglich“ seien.</p> <p>Gleichwohl – und nicht ohne Kontrast zu dieser Einschätzung – sind den einschlägigen Leitlinien, HTAs und systematischen Reviews in hoher Übereinstimmung positive Bewertungen der Methode zu entnehmen. Exemplarisch sei auf die Nationale Versorgungsleitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ von 2015 verwiesen (www.leitlinien.de/nvl), wonach zur Indikationsstellung und Verlaufskontrolle einer Therapie des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten eine optische Kohärenztomographie ausdrücklich empfohlen wird.</p> <p>Allein der Aspekt des Vermeidungspotentials eingriffsbedingter Nebenwirkungen im Gefolge intravitrealer Injektionen ist, trotz der relativen Seltenheit gravierender Komplikationen wie etwa einer Endophthalmitis, ein Argument für die optische Kohärenztomographie. Aber auch für den Einsatz in der Primärdiagnostik existieren schlüssige Hinweise auf eine bessere Differentialdiagnostik und auf eine gegenüber diagnostischen Alternativen überlegene Sensitivität der optischen Kohärenztomographie.</p>	KBV / DKG / PatV: Das zustimmende Votum zu den Beschlussdokumenten von KBV, DKG und PatV wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderungen

D-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 23. August 2018 eingeladen.

D-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 23. August 2018 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	PD Dr. Klaus D. Lemmen	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Prof. Dr. med. Frank Holz	nein	ja	ja	ja	ja	nein
	Prof. Dr. med. Hans Hoerauf	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Un-

ternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

D-7.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Die mündlichen Stellungnahmen wurden anhand eines Wortprotokolls, das im Kapitel D-9 abgebildet ist, in einem ersten Schritt danach geprüft, ob sie Inhalte enthalten, die sich auf die zur Stellungnahme gestellten Inhalte beziehen. Alle Ausführungen, für die dies sicher verneint werden konnte, wurden keiner gesonderten Auswertung im Rahmen der Dokumentation des aktuellen Stellungnahmeverfahrens zugeführt. Für die verbleibenden Wortbeiträge wurde in einem zweiten Schritt geprüft, ob sie die Inhalte der abgegebenen schriftlichen Stellungnahmen wiederholen. Sofern dies sicher bejaht werden konnte, wurden sie ebenfalls keiner gesonderten Auswertung zugeführt (s. 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerfO).

A. Würdigung GKV-SV			
Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
Prof. Dr. Holz (DOG)	„Es geht um die optische Kohärenztomographie, die Einzug als innovative neue diagnostische Möglichkeit gehalten hat, die die Netzhaut quantitativ vermessen kann. Die Netzhautuntersuchung fand vorher im Wesentlichen durch Augenspiegeln oder durch die invasive Fluorescein-Angiographie statt, bei der ein Farbstoff in die Armvene gespritzt wird. Der Riesenvorteil der optischen Kohärenztomographie ist, dass sie nicht invasiv ist, sie ist innerhalb von Sekunden für die Patienten ohne jede Belastung durchzuführen. Es gibt auch keine Netzhautschädigung. Es werden Lichtmengen benutzt, die absolut unkritisch sind. Die optische Kohärenztomographie wird mittlerweile in dem Bereich der Therapie von Makulaerkrankungen weltweit eingesetzt und auch in Deutschland bei weit über 90 Prozent sowohl in der Primärdiagnostik, das heißt, wenn der Patient kommt, als auch zum Therapiemonitoring. In der Primärdiagnostik ist es ganz wichtig, einmal um die richtige Diagnose zu stellen, die Kriterien sind von den Fachgesellschaften hinlänglich entwickelt und finden Anwendung, und im Verlaufsmonitoring wichtig, wenn das diabetische Makulaödem oder die sogenannte feuchte Makuladegeneration behandelt werden, dass die Therapie gesteuert wird. Das ist Hauptgegenstand der Einlassung. Als vor zehn Jahren die Therapie eingeführt worden ist, dachte man, man müsse jeden Patienten gleich jeden Monat behandeln. Behandlung heißt eine scharfe Spritze, Nadel in das Auge, über das die sehr wirksamen Medikamente eingegeben werden. Wir haben international gelernt, dass eine enorme Variabilität in dem Bedarf dieser Therapie besteht und dass die individualisiert werden muss, mit dem wichtigsten Ziel, dass man mit möglichst wenigen Behandlungen den optimalen Therapieeffekt erreicht. Würde man jeden Patienten ohne Monitoring durch OCT monatlich behandeln, würden viele überbehandelt. Das ist mit Schmerzen verbunden, mit Belastun-	Der Ansatz, die Therapie durch eine Verlaufssteuerung zur individualisieren und damit die Zahl der Injektionen zu reduzierten ist nachvollziehbar. Es fehlt aber, ausweislich der Nutzenbewertung, am Nachweis, dass dies mit Hilfe des Einbeziehung von OCT-Befunden gelingt.	Keine Änderungen am BE des GKV-SV

A. Würdigung GKV-SV			
Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
	gen, mit Risiken, insbesondere Infektionsrisiko. Das kumuliert im Laufe der Injektionen. Wir wissen, dass es Patienten gibt, gerade im Verlauf nicht nur der ersten beiden Jahre – es ist eine chronisch progrediente Erkrankung –, über einen langen Zeitraum, oft lebenslänglich, ein oder zwei Spritzen pro Jahr. Diese Patienten fix zwölfmal pro Jahr zu behandeln, wäre aus den genannten Gründen nicht im Patienteninteresse, mit hohem Schadenspotenzial behaftet. Deswegen hat sich national und international nach allen Leitlinien, die existieren, die OCT-gesteuerte, individualisierte Therapie durchgesetzt.“		
Prof. Dr. Hoerauf (DOG)	„Von meiner Seite aus kann ich dem voll zu stimmen. OCT erlaubt bedarfsgerechte Verabreichung dieser Medikamente. Vielleicht noch ein wichtiger Aspekt: OCT allein reicht nicht aus, Professor Holz hat völlig recht. In 90 Prozent der Fälle basiert die Entscheidung zur Wiedertherapie auf OCT, aber es gibt Fälle mit Blutungen der Netzhaut, die sehen Sie im OCT nicht, sodass Sie natürlich zusätzlich immer noch Fundoskopie, klinische Untersuchungen benötigen. Noch ein wichtiger Aspekt – hier sind viele, die das nicht wissen –: OCT hat Anfang der 2000er-Jahre Einzug in die Augenheilkunde gehalten. Die IVOM-Therapie begann 2006, das erste Mal off label. Das heißt, wir hatten OCT schon zur Verfügung, als IVOM-Therapie erst etabliert wurde. Das erklärt auch, warum entsprechende Studien, die die Sinnhaftigkeit der OCT in diesem Rahmen untersucht haben, fehlen, denn die OCT war immer Bestandteil der Zulassungsstudien.“	Dass auch andere Faktoren als die OCT-Ergebnisse bei der Therapieentscheidung relevant sein können, ist nachvollziehbar. Die Verfügbarkeit der OCT vor Verfügbarkeit einer Therapie, die mit Hilfe der OCT gesteuert werden soll, ist kein zureichendes Argument für den Nutzen der Steuerung der Therapie mit OCT. Es sei angemerkt, dass der Nutzenbewertung durchaus Studien, die einen Nutzen der Steuerung mit Hilfe der OCT hätten zeigen können, zugrunde gelegt wurden.	Keine Änderungen am BE des GKV-SV
Herr Dr. Lemmen (DDG)	„Ich darf als Augenarzt und Vertreter der DDG dazu nur noch ergänzen: Wir haben in der Nationalen Versorgungs-Leitlinie, 2. Auflage, 2015, aufgrund der bestverfügbaren Evidenz, nämlich Expertenkonsens, also Evidenzlevel 4, die Empfehlung genau so gegeben, wie Professor Holz schon sagte, Primärdiagnostik und Verlaufsdagnostik der Therapie. Dieses Vorgehen stützt sich auf einen Cochrane Report von 2015 von Gianni Virgili und die etwa im gleichen Zeitraum entsprechenden Änderungen durch die europäische Zulassungsbehörde, EMA, sowohl für Ranibizumab und das jüngere Medikament, Aflibercept. Für das diabetische Makulaödem ist in Fünf-Jahres-Studien nachgewiesen, dass man damit bedarfsgesteuert und effizient das Sehvermögen stabilisieren und zumindest eine Verminderung reduzieren kann und, was Professor Holz schon sagte, eine Überbehandlung mit entsprechenden Risiken vermeidet. – Vielen Dank.“	Der zitierte Expertenkonsens ist für eine von der Nutzenbewertung ausgehende Entscheidung jedenfalls dann keine angemessene Grundlage, wenn zur Bewertung geeignete Studien vorliegen. Der zitierte Cochrane-Review (Virgili G et al. <i>Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy</i> . Cochrane Systematic Review - Diagnostic Version published: 07 January 2015,	Keine Änderungen am BE des GKV-SV

A. Würdigung GKV-SV			
Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>https://www.cochrane-library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008081.pub3/full) ist nicht geeignet, eine Empfehlung zum OCT-Einsatz zu begründen. In der Bewertung der Review-AutorInnen wird vielmehr u. a. formuliert: „<i>Study quality was often unclear because of incomplete reporting or because it was at risk of bias. Specifically, this concerned how patients were selected in the study, who referred them and how, and exclusion of those for whom poor quality images were obtained</i>“.</p>	
Herr Prof. Dr. Holz (DOG)	<p>Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): „Vielen Dank. – Dann eröffne ich die Runde für Fragen aus dem Teilnehmerkreis. – Dann hätte ich eine Frage. Ich habe mich ausführlich mit der Fachinformation von Aflibercept, also Eylea, befasst. Ich bin jetzt im Bereich Therapiemonitoring, nicht im Bereich Diagnostik. Da gibt es die relativ klare Empfehlung, dass man das Präparat nach initialer Therapie über drei Monate alle zwei Monate injizieren soll. Da steht sogar explizit, dass eine zwischenzeitliche Kontrolle nicht erforderlich sei. Deswegen einfach meine Frage an Sie: Wie schätzen Sie die Bedeutung der optischen Kohärenztomographie in Zeiten von – möglicherweise kommen noch neue Arzneimittel – Arzneimitteln ein, die wir sowieso seltener applizieren müssen?“</p> <p>Herr Prof. Dr. Holz (DOG): „Vielen Dank für die Frage. Sie hatten eingangs gefragt, ob es aktuelle, neue Informationen gibt. Vielleicht zu Aflibercept. Hersteller ist in Deutschland Bayer. Die Fachinformation wird demnächst, noch in diesem Jahr, verändert. Man ist mit der EMA übereingekommen, dass es auch schon im ersten Jahr nach den drei sogenannten Loading-Injektionen im vierwöchigen Abstand nicht mehr zwei Monate fix sein sollen, sondern bedarfsgesteuert. Es hat sich gezeigt, dass all die Label, die genau, wie Sie es zitiert haben – die Fachinformation für Lucentis war ursprünglich monatlich –, in der Anwendung bei dem Patienten letztlich niemals so umgesetzt wurden, weil die anwendenden Ärzte sich klar waren: Es gibt eine Überdosierung, und man hat nicht das optimale Outcome und geht die</p>	<p>Eine Entscheidung aufgrund möglicherweise zukünftig geänderter Fachinformationen für zugelassene oder die Formulierung von Fachinformationen für noch im Zulassungsprozess befindliche Arzneimittel ist nicht möglich.</p>	Keine Änderungen am BE des GKV-SV

A. Würdigung GKV-SV			
Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
	Risiken ein, die man vermeiden kann. Ich denke, auch die neuen Ansätze, die im Moment mit Brolicizumab und Ähnlichem auf dem Weg sind, werden alle dieses bedarfsgesteuerte Schema umsetzen. Alle Fachinformationen werden sich genau in diese Richtung bewegen, weil die Evidenz, die man gewonnen hat, zeigt, dass es nicht zum Nachteil der Patienten am Ende ist, aber zum Vorteil für den Teil der Patienten, die einfach weniger Spritzen ins Auge benötigen.“		
Herr Prof. Dr. Holz (DOG)	<p>PatV: „Eine kleine Ergänzung sei erlaubt. Nach meiner Information ist die Anpassung der Fachinformation für Eylea bereits im Juli erfolgt. Man sieht jetzt auch im ersten Behandlungsjahr ein etwas flexibleres, patientenindividuelles Vorgehen vor.</p> <p>Ich habe zwei Fragen, die sich mit dem Thema Alternativen der Therapiesteuerung befassen. Meine erste Frage: Lässt sich nach Ihrer Einschätzung aus der OCTAVE-Studie, die vorzeitig beendet wurde, eine Nichtunterlegenheit oder gar Überlegenheit einer patientenindividuellen Therapiesteuerung ohne OCT, also ausschließlich über Visusmessung und Fundoskopie, gegenüber einem OCT-gesteuerten Vorgehen ableiten?</p> <p>Meine zweite Frage. Wenn ich es recht in Erinnerung habe, war in den ersten Jahren der Zulassung von Ranibizumab – 2007 war es in Europa – auch in den Fachinformationen vorgesehen, die Therapiesteuerung ausschließlich über den Visus vorzunehmen. Nach meiner Erinnerung waren damals auch in den Empfehlungen der Fachgesellschaften die OCT allenfalls als ergänzend hilfreich bezeichnet worden. Wie waren in diesen ersten Jahren nach Zulassung von Ranibizumab die Visusergebnisse bis zu dem Zeitpunkt, als von den Fachgesellschaften die OCT explizit in die Empfehlungen aufgenommen wurde und die entsprechende Fachinformation von Lucentis von 2014 auch angepasst wurde? Hat sich seither am Visusverlauf nach Ihrer Einschätzung etwas verändert?“</p> <p>Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): „Professor Holz.“</p> <p>Herr Prof. Dr. Holz (DOG): „Die OCTAVE-Studie wurde von der Firma Novartis auf den Weg gebracht, die wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer abgebrochen, nicht durch die Studienärzte oder die beteiligten Studienzentren, weil sich in der Zwischenzeit das Label von der EMA, das OCT-gesteuerte, -basierte, flexible Behandlungsschema, etabliert hat. Dann wurde kein Sinn darin gesehen, die Studie</p>	<p>Es ist nicht ersichtlich, dass die Fachinformation für Eylea® die Durchführung einer OCT im Rahmen der Anwendbarkeit der Arzneimitteltherapie verbindlich vorsieht.</p> <p>Ein Nutzen der OCT-gesteuerten Therapie auf der Grundlage der OCTAVE-Studie ist nicht erkennbar.</p> <p>Der Nutzen einer Therapiesteuerung aufgrund von mit Hilfe der OCT ermittelten morphologischen Änderungen ist nicht erkennbar.</p>	Keine Änderungen am BE des GKV-SV

A. Würdigung GKV-SV			
Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>fortzuführen. Wir wären heute froh, sie wäre fortgeführt worden. Ihre Frage, ob es da Indizien gab – da hat das IQWiG sehr gute Arbeit geleistet, das methodisch zu sezieren –: Ja, es gibt Signale, dass die OCT-gesteuerte Variante Vorteile haben könnte, aber es ist methodisch, glaube ich, nicht sehr robust, darauf aufbauend klare Schlussfolgerungen zu treffen. Es wird dergleichen Studien wahrscheinlich nie wieder geben, weil die Übereinkunft oder das Wissen da ist, dass die OCT-Steuerung gut ist.</p> <p>Ganz kurz zur zweiten Frage, der visusbasierten Steuerung. Wir haben gelernt, dass die Morphologie dem funktionellen Verlauf immer voranschreitet. Makulaödem heißt, es ist ein Flüssigkeitseinstrom in die Netzhautmitte. Bevor das funktionell bedeutsam wird oder für den Patienten merkbar, ist schon der optimale Zeitpunkt des Therapieeinsetzens verstrichen. Wir gehen mittlerweile so vor – auch international –: Es wird mit dem OCT geschaut, ob es Aktivitätszeichen im Sinne einer Zunahme des Ödems gibt. Dann wird zum frühestmöglichen Zeitpunkt wieder behandelt. Oftmals hat der Patient noch keine Symptome, der Visus ist noch nicht schlechter. Wir haben gelernt, wenn wir warten – das war nach der Studie PrONTO und Ähnlichen, der Patientenvertreter hat es angesprochen; die damaligen Lucentis-Studien –, dass der Visus heruntergeht, dann ist durch die morphologische Veränderung und die funktionellen Effekte auf die neuronalen Zellen der Netzhaut schon irreversibler Schaden entstanden. Selbst mit einem intensiven Wiederbehandlungsregime, auch monatlich, kommt man nicht wieder auf das Vorniveau zurück. Das war in der Zwischenzeit, in den zehn Jahren, die Änderung der Praxis, dass man primär die Morphologie behandelt, um die Funktion so optimal wie möglich für den Patienten zu erreichen.</p> <p>Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): „Vielen Dank. Beantwortet das Ihre Frage?“</p> <p>PatV: „Im zweiten Fall ja. Im ersten Teil ging meine Frage eigentlich in eine andere Richtung. Kann die OCTAVE-Studie darauf hinweisen, dass eine reine Visussteuerung nicht unterlegen oder gar überlegen gegenüber einer OCT-Steuerung ist? Das haben Sie, glaube ich, ausreichend beantwortet. Vielen Dank.“</p>		

A. Würdigung GKV-SV			
Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
Herr Dr. Lemmen (DDG)	„Ich wollte um Nachsicht bitten, wenn ich die Sphäre der evidenzbasierten Medizin einmal verlasse, aber etwas dazu sagen möchte, was im Hinblick auf Patienteninformation, Patientenmotivation und Patientenadhärenz wichtig ist. Die Darstellung der Netzhaut und ihrer krankhaften Veränderung ist beim OCT so plastisch und so informativ, dass die Patienten nach recht kurzer Lernphase und Informationszeit in der Lage sind, ihr Krankheitsbild selber zu analysieren und zu beurteilen. Ich finde, das hilft bei Motivation und Adhärenz.“	Die postulierten Auswirkungen der OCT in Bezug auf die Einstellung der Patientinnen und Patienten zur Therapie sind im Hinblick auf die Nutzenbewertung der OCT keine gegenüber den vorliegenden Ergebnissen ausschlaggebende Effekte und können aufgrund der Darlegungen auch nicht nachvollzogen werden.	Keine Änderungen am BE des GKV-SV

B. Würdigung KBV/DKG/PatV			
Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
DOG	<p>Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): „Vielen Dank. – Dann eröffne ich die Runde für Fragen aus dem Teilnehmerkreis. – Dann hätte ich eine Frage. Ich habe mich ausführlich mit der Fachinformation von Aflibercept, also Eylea, befasst. Ich bin jetzt im Bereich Therapiemonitoring, nicht im Bereich Diagnostik. Da gibt es die relativ klare Empfehlung, dass man das Präparat nach initialer Therapie über drei Monate alle zwei Monate injizieren soll. Da steht sogar explizit, dass eine zwischenzeitliche Kontrolle nicht erforderlich sei. Deswegen einfach meine Frage an Sie: Wie schätzen Sie die Bedeutung der optischen Kohärenztomographie in Zeiten von – möglicherweise kommen noch neue Arzneimittel – Arzneimitteln ein, die wir sowieso seltener applizieren müssen?“</p> <p>DOG: „Vielen Dank für die Frage. Sie hatten eingangs gefragt, ob es aktuelle, neue Informationen gibt. Vielleicht zu Aflibercept. Hersteller ist in Deutschland Bayer. Die Fachinformation wird demnächst, noch in diesem Jahr, verändert. Man ist mit der EMA übereingekommen, dass es auch schon im ersten Jahr nach den drei sogenannten Loading-Injektionen im vierwöchigen Abstand nicht mehr zwei Monate fix sein sollen, sondern bedarfsgesteuert. Es hat sich gezeigt, dass all die Label, die genau, wie Sie es zitiert haben – die Fachinformation für Lucentis war ursprünglich monatlich –, in der Anwendung bei dem Patienten letztlich niemals so umgesetzt</p>	Die Stellungnahme wird zustimmend zur Kenntnis genommen. Die Fachinformationen der Medikamente, die zur Behandlung der Makuladegeneration und der Diabetischen Retinopathie zugelassen sind, beinhalten inzwischen somit ausnahmslos die Option einer Therapiesteuerung mit optischer Kohärenztomographie. Die Anpassung der Fachinformation für Eylea® (Aflibercept) durch die EMA ist bereits im Juli 2018 erfolgt, nachdem in einer weiteren RCT (ALTAIR, NCT02305238) Belege für die mögliche Reduktion der Behandlungen bereits im ersten Jahr der Behandlung geliefert wurden. Die Aussage „Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE von KBV/DKG/PatV

B. Würdigung KBV/DKG/PatV			
Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>wurden, weil die anwendenden Ärzte sich klar waren: Es gibt eine Überdosierung, und man hat nicht das optimale Outcome und geht die Risiken ein, die man vermeiden kann. Ich denke, auch die neuen Ansätze, die im Moment mit Brolucizumab und Ähnlichem auf dem Weg sind, werden alle dieses bedarfsgesteuerte Schema umsetzen. Alle Fachinformationen werden sich genau in diese Richtung bewegen, weil die Evidenz, die man gewonnen hat, zeigt, dass es nicht zum Nachteil der Patienten am Ende ist, aber zum Vorteil für den Teil der Patienten, die einfach weniger Spritzen ins Auge benötigen.“</p> <p>...</p> <p>„Ganz kurz zur zweiten Frage, der visusbasierten Steuerung. Wir haben gelernt, dass die Morphologie dem funktionellen Verlauf immer voranschreitet. Makulaödem heißt, es ist ein Flüssigkeitseinstrom in die Netzhautmitte. Bevor das funktionell bedeutsam wird oder für den Patienten merkbar, ist schon der optimale Zeitpunkt des Therapieeinsetzens verstrichen. Wir gehen mittlerweile so vor – auch international –: Es wird mit dem OCT geschaut, ob es Aktivitätszeichen im Sinne einer Zunahme des Ödems gibt. Dann wird zum frühestmöglichen Zeitpunkt wieder behandelt. Oftmals hat der Patient noch keine Symptome, der Visus ist noch nicht schlechter. Wir haben gelernt, wenn wir warten – das war nach der Studie PrONTO und Ähnlichen, der Patientenvertreter hat es angesprochen; die damaligen Lucentis-Studien –, dass der Visus heruntergeht, dann ist durch die morphologische Veränderung und die funktionellen Effekte auf die neuronalen Zellen der Netzhaut schon irreversibler Schaden entstanden. Selbst mit einem intensiven Wiederbehandlungsregime, auch monatlich, kommt man nicht wieder auf das Vorniveau zurück. Das war in der Zwischenzeit, in den zehn Jahren, die Änderung der Praxis, dass man primär die Morphologie behandelt, um die Funktion so optimal wie möglich für den Patienten zu erreichen.“</p>	<p>nicht notwendig.“ war bereits in den Fassungen von 2014 enthalten und darf nicht so verstanden werden, dass im Rahmen eines starren Schemas keine (OCT-)Kontrollen des Therapieerfolgs durchzuführen wären. Regelmäßig ist vor jeder durchgeführten Intervention und Behandlung, also bei starrem und flexiblem Schema die Untersuchung des funktionellen und/oder morphologischen Befunds enthalten. Dass längere Behandlungsintervalle die Untersuchungen des Auges (Ansprechen, Aktivität, Prognose) nicht überflüssig machen, verdeutlicht der neu aufgenommene Satz „Nach Ermessen des Arztes kann das Kontrollintervall häufiger sein als das Injektionsintervall.“</p> <p>Für die Therapiesteuerung werden in den Fachinformationen sowohl funktionelle als auch morphologische Kriterien empfohlen, die durch den behandelnden Arzt einzusetzen sind. Nach Auffassung aller mit der Materie befassten Experten gehen dabei die morphologischen Veränderungen den funktionellen Veränderungen zeitlich deutlich voran und sind im Gegensatz zu diesen als reversibel anzusehen.</p>	
DOG	„Erfreulicherweise ist das absolute Gros mittlerweile durch Selektivverträge abgedeckt, weil es für Patienten unzumutbar wäre, auf Kosten für diese essenzielle Be-	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Obwohl die IVOM bereits Gegenstand	Aufgrund der vorge-tragenen Argumente

B. Würdigung KBV/DKG/PatV			
Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
	handlung sitzen zu bleiben, um Sehvermögen gerade im Alter zu erhalten. Wir kommen aus ganz unterschiedlichen Regionen. In unserem Bereich sind es weit über 90 Prozent.“	der kollektivvertraglichen Versorgung ist, wird der Stellenwert der flächendeckend vorhandenen Selektivverträge vor allem darin deutlich, dass in ihnen auch die erforderliche Diagnostik angeboten werden kann.	ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE von KBV/DKG/PatV

D-8 Würdigung der Stellungnahmen

D-8.1 Position GKV-SV

Aufgrund der vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

D-8.2 Position KBV, DKG und PatV

Die schriftlich und mündlich vorgetragenen Argumente der Stellungnehmer stützen den Beschlussinhalt. In den Tragenden Gründen erfolgte eine formale Klarstellung hinsichtlich der aus dem Bericht des IQWiG zitierten Textabschnitte. Am Beschlussentwurf ergaben sich keine Änderungen.

D-9 Anhang: Stellungnahmen

Die schriftlichen Stellungnahmen sowie das Wortprotokoll der Anhörung sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

E Gesamtbewertung in der vertragsärztlichen Versorgung

Der Beschlussfassung des G-BA soll gemäß 2. Kapitel § 13 Verfo ein umfassender Abwägungsprozess vorausgehen, der unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere der nach Evidenzkriterien ausgewerteten Unterlagen erfolgt.

Position GKV-SV:

Ein Nutzen der Anwendung der OCT ist auf der Grundlage der durchgeführten Bewertung nicht erkennbar. Die lediglich geringere Zahl an Injektionen, die auch nur dann erreicht wird, wenn die OCT-Anwendung einer Anwendung eines festen Therapieschemas gegenübergestellt wird, wiegt die Beobachtung oder das Risiko einer Untertherapie in Bezug auf die zentrale Zielgröße der Therapie, der Sehfähigkeit bzw. Sehschärfe, nicht auf. In Bezug auf die gegenwärtig am häufigsten eingesetzte Arzneimitteltherapie (VEGF-Injektionen mit Eylea®/Aflibercept) liegen keine Ergebnisse zur OCT-basierten Therapiesteuerung vor. Alternative Diagnostik steht zur Verfügung und eine an der Sehfähigkeit bzw. an der Sehschärfe orientierte Anwendung der Therapie ist ebenfalls eine, möglicherweise sogar der OCT-Steuerung überlegene, Alternative, die nicht zu mehr Injektionen führt. Sofern das Ziel einer Vereinfachung der Therapieregime angestrebt wird, um damit eine höhere Therapieadhärenz zu erwirken ohne das zentrale Therapieziel zu gefährden, ist insgesamt von einer unbefriedigenden Erkenntnislage auszugehen. Besonders gilt dies auch im Hinblick auf einen über zwei Jahre hinausgehenden Zeitraum. Aktuelle Entwicklungen zeigen jedoch auch, dass durch neue Arzneimittel zukünftig eine weitere Verlängerung der Injektionsintervalle möglicherweise umsetzbar sein wird.

In der zusammenfassenden Bewertung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der Methode nicht belegt ist, sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist und keine medizinische Notwendigkeit für deren Anwendung vorliegt. Gemäß § 135 Abs. 1 SGB V kann die Methode daher nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden.

Position KBV/DKG/PatV:

Bei der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und dem diabetischen Makulaödem im Rahmen einer diabetischen Retinopathie (DMÖ) handelt es sich um chronische Erkrankungen, die über mehrere Jahre hinweg einer regelmäßigen augenärztlichen Betreuung und Behandlung bedürfen.

Das primäre Ziel einer IVOM-Therapie mit VEGF-Inhibitoren oder (beim DMÖ) mit Glukokortikoiden besteht sowohl bei nAMD als auch beim DMÖ darin, die Behandlung möglichst frühzeitig, bei noch gut erhaltenem Sehvermögen zu beginnen und eine Stabilisierung zu erreichen, um somit eine weitere Krankheitsprogression zu verhindern. Gerade bei Patienten mit einem noch gut erhaltenen Visus stellt somit eine Visusverbesserung nicht das primäre Ziel dar. Eine Visusverbesserung kann aber bei Patienten mit ausgeprägtem Makulaödem mit dadurch beeinträchtigtem Visus und bei rechtzeitigem Therapiebeginn eintreten und ist dann von erheblicher Relevanz für betroffene Patienten.

Aufgrund der Nicht-Unterlegenheit eines OCT-basierten Therapieschemas zur Visusstabilisierung im Vergleich zu einer kontinuierlichen Behandlung in fixen Abständen, zur Senkung des durch die Invasivität einer IVOM bedingten kumulativen IVOM-assoziierten Endophthalmitisrisikos, sowie wegen des Fehlens geeigneter alternativer morphologischer Untersuchungsmethoden bei der Anwendung eines patientenindividuellen, bedarfsorientierten Therapieschemas mit der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen, kommt der G-BA in der Gesamtabwägung der vorliegenden Erkenntnisse zur Optischen Kohärenztomographie (OCT) bei der Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration

neration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ) zu der Einschätzung, dass die Kriterien des § 135 Abs. 1 SGB V als erfüllt anzusehen sind.

F Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.