

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss 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

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Gegenstand der Nutzenbewertung.....</b>	<b>4</b>
<b>2.3</b>	<b>Nutzenbewertung.....</b>	<b>4</b>
2.3.1	Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts.....	4
2.3.2	Leitlinien und systematische Reviews.....	5
2.3.3	Bewertung und Abwägung der Ergebnisse zum Nutzen aus Sicht des G-BA 7	
2.3.4	Fazit zur Bewertung des Nutzens .....	18
<b>2.4</b>	<b>Bewertung der medizinischen Notwendigkeit .....</b>	<b>19</b>
<b>2.5</b>	<b>Bewertung der Wirtschaftlichkeit .....</b>	<b>20</b>
<b>2.6</b>	<b>Gesamtabwägung.....</b>	<b>20</b>
<b>2.7</b>	<b>Regelungen des Beschlusses .....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>22</b>
<b>6</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>23</b>

## 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.

## 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.

### 2.1 Medizinischer Hintergrund<sup>1</sup>

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

---

<sup>1</sup> 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.

(Fovea) befindet, beschädigt. Folglich nimmt die Sehschärfe ab und es kann zu Verzerrungen (Metamorphopsien<sup>2</sup>) 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 auf<sup>3</sup>. 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 Metamorphopsien<sup>4</sup>, die stereoskopische Fundusuntersuchung, die Fluoreszenzangiografie (FAG) und die optische Kohärenztomografie (OCT). Die FAG gilt dabei als diagnostische Standardmethode für die Erstdiagnose der nAMD<sup>5</sup>. 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 Glukokortikoidpräparate<sup>6</sup> 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 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

---

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

<sup>3</sup> 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.

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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.

## **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.

## **2.3 Nutzenbewertung**

### **2.3.1 Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts**

#### **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.

#### **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.

#### **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 Review<sup>7</sup> 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“<sup>8</sup> aus dem Jahr 2015, der Leitlinie Nr. 20 „Diabetische Retinopathie“<sup>9</sup> aus dem Jahr 2011 und der Leitlinie Nr. 21 „Altersabhängige Makuladegeneration AMD“<sup>10</sup> 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 2014<sup>11</sup>, und den evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung der AMD („Preferred Practice Pattern Age-Related Macular Degeneration“, 2015)<sup>12</sup> und der DR („Preferred Practice Pattern Diabetic Retinopathy“, 2014)<sup>13</sup> 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]“<sup>14</sup>.

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“<sup>15</sup>.

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)<sup>16</sup>.

---

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\\_Netzhautkomplikatoren\\_Typ-2-Diabetes\\_2015-09.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001bl_S3_Netzhautkomplikatoren_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.

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

#### **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).<sup>17</sup> Die Bedeutung der OCT im Rahmen der Primärdiagnostik wird ebenfalls in den aktuellen EURETINA Guidelines hervorgehoben<sup>18</sup>.

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<sup>19, 20</sup>.

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 Ophthalmologe (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](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 identifiziert<sup>21</sup>.

## 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 früher<sup>22</sup> detektiert werden. Neben der besseren Sensitivität<sup>23,24</sup> 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<sup>25, 26, 27, 28, 29</sup>. 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 werden<sup>30</sup>.

## 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.<sup>31,32,33</sup>

## 4. Identifikation und Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen

---

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, Guymer 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, Mitry 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, Version 1. 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 Network 1, 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.



Die morphologischen Veränderungen der Netzhaut durch eine vitreomakuläre Adhärenz oder Traktion können meist nur mittels OCT erkannt werden<sup>34</sup>. 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 Kriterien<sup>35</sup>. So können beispielsweise fortgeschrittene Atrophien der Netzhaut und des Pigmentepithels identifiziert werden, die eine Behandlung im Sinne einer Visusverbesserung wenig aussichtsreich erscheinen lassen<sup>36</sup>.

## 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 ist<sup>37</sup>.

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 unverzichtbar<sup>38</sup>. 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“).<sup>39</sup>

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.

### 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](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" ansieht<sup>40</sup>, 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-Unterlegenheitsschwelle 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 Jahren<sup>41</sup>).

---

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“<sup>42</sup>.

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)<sup>43</sup>. 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.“<sup>44</sup>.

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.

#### 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 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 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

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

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. 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<sup>45,46</sup> 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<sup>47,48,49</sup>. 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)<sup>50</sup>.

Bei einer Fortführung der monatlichen IVOM läge das Risiko pro Patientenauge 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.

---

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/Tabelle/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

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 Sehverschlechterung bis hin zur **Erblindung** resultiert. Nur ein sehr kleiner Anteil der Patienten erreicht nach einer Endophthalmitis die gleiche Funktion wie vor der Entzündung<sup>51</sup>. Zahlen aus dem deutschen Versorgungskontext weisen darauf hin, dass nicht selten mehrere Operationen und eine schlechte Visusprognose mit dem Auftreten einer Endophthalmitis verbunden sind.<sup>52</sup>

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<sup>53</sup>. 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 GA<sup>54</sup>. 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 OCT<sup>55</sup>. 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 %) <sup>56</sup>, für das Fluocinolonacetamid-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 Fluocinolonacetamideingabe bei 80 % (Kontrollgruppe 27,3 %) <sup>57</sup> eine Katarakt-Operation erfolgen musste<sup>58</sup>.

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 Jahren<sup>59</sup>. 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<sup>60 61</sup>. So führt die Fachinformation zu Eylea aus<sup>62</sup>: „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  $\geq 30$  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 unterschiedlich<sup>63</sup>; besonders hohe Medikamentenspiegel wurden in der IVAN Studie beobachtet<sup>64</sup>. Im Anschluss an die IVOM werden in der Literatur nachweisbare systemische Medikamentenspiegel über mehrere Tage berichtet<sup>65</sup>. 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 wurde<sup>66</sup>. 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 aufgetreten<sup>67</sup>. Es gibt Hinweise aus Meta-Analysen<sup>68</sup>, 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.**

### 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](http://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 befindet<sup>69</sup>. 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.<sup>70</sup>

Das IQWiG konstatiert darüber hinaus in Bezug auf mögliche Responderanalysen „(...) Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 5$  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 Nichtunterlegenheitsschwelle 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.**

#### **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“*.<sup>71, 72</sup> 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.

#### **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:

---

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, 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.



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 waren<sup>73</sup>. Die eingeschlossene OCTAVE-Studie hat aber zumindest zum Zeitpunkt des Abbruchs einen signifikanten Unterschied 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.<sup>74, 75, 76, 77, 78, 79</sup>
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 auftritt<sup>80</sup>. Auch im VFQ25 sind viele Skalen sowohl von Visus-assoziierten als auch von IVOM-assoziierten Effekten beeinflusst<sup>81</sup>.
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

73 IQWiG-Bericht Tabellen 16 und 52

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

worden sein.<sup>82</sup> 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<sup>83,84,85</sup>. Auch wenn die Schmerzen bei einem überwiegenden Teil der Patienten mild bis moderat sind<sup>86</sup>, so ist doch eine erhebliche interindividuelle Schwankungsbreite zu konstatieren mit Werten bis zu 90 auf der VAS Skala<sup>87</sup>. Zudem sind häufige IVOM mit einer Aggravierung des Problems verbunden<sup>88</sup>. 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**<sup>89</sup>, 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 berichtet<sup>90</sup>. 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.

### 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

---

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

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

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.

## **2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit**

### **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.

### **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-Ergebnissen<sup>91</sup>. 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

---

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

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

### **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.

## **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.

## **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 Untersuchungsverfahren 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.

## **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.

## **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 Beschlusssentwurf ergaben sich keine Änderungen.

## **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.

## 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
29.10.2015	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung der Beratungsinhalte um die Therapiesteuerung durch OCT bei intravitreal verabreichten Steroiden gemäß 2. Kapitel § 5 Satz 2 VerfO</li> <li>• 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</li> <li>• Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 VerfO</li> </ul>
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)
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / <i>Auflage</i>

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
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

## 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.

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken