

Anlage zum Abschlussbericht



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Bewertungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 SGB V für
Methoden in der vertragsärztlichen Versorgung:

**Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik und
Therapiesteuerung der neovaskulären altersbeding-
ten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im
Rahmen der Diabetischen Retinopathie**

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

Inhaltsverzeichnis

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



Spitzenverband

GKV-Spitzenverband · Reinhardtstraße 28 · 10117 Berlin

Herrn

Dr. Harald Deisler

Vorsitzender des UA Methodenbewertung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystraße 8

10623 Berlin

Dr. Diedrich Bühler

Ref. Methodenbewertung

Tel.: 030 206288-1302

Fax: 030 206288-81302

Diedrich.Buehler@

gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband

Postfach 04 05 65 · 10063 Berlin

Reinhardtstraße 28 · 10117 Berlin

www.gkv-spitzenverband.de

03.03.2015

Antrag auf Bewertung der optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DR) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

hiermit stellen wir den Antrag auf Bewertung der Methode „optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Steuerung der Therapie mit Angiogenesehemmern (vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitoren) bei neovaskulärer altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und bei Makulaödem im Rahmen der Diabetischen Retinopathie“ auf der Rechtsgrundlage von § 135 Abs. 1 SGB V.

Zur Methode OCT

Die OCT ist ein nicht-invasives hochauflösendes bildgebendes Verfahren, das die verschiedenen Strukturen der Netzhaut abbildet. Es ermöglicht somit die Beurteilung intra- und subretinaler Strukturen, wie zum Beispiel von Flüssigkeitsansammlungen, Narbenprozessen und Veränderungen der Netzhautdicke.

Die OCT generiert zwei- und dreidimensionale Abbildungen der Netzhaut und wird experimentell seit den 1990er Jahren angewendet. Dabei werden die Verzögerung sowie die Amplitude von gestreutem und reflektiertem Licht aus den verschiedenen Schichten der Netzhaut aufgezeichnet. Aus den entstehenden Schnittbildern wird ein dreidimensionales Bild errechnet. Die time-domain OCT (TD-OCT) war die erste Anwendung dieser Art und ermöglicht eine gute flächige Darstellung der Netzhaut. Eine technische Weiterentwicklung der TD-OCT ist die spectral-domain OCT (SD-

OCT). Hierbei wird durch die zeitgleiche Spektralanalyse des gesamten Lichtspektrums eine verbesserte Auflösung und Tiefendarstellung der Netzhaut erzielt. Die Technik erlaubt außerdem, je nach Hersteller, die Aufnahme von identischen Netzhautarealen bei Folgeuntersuchungen. Aufgrund der höheren Auflösung, der Reproduzierbarkeit im Verlauf, kürzerer Messungen und verminderter Bewegungsartefakte wird die SD-OCT immer häufiger angewendet. Die potentiellen Vorteile der OCT gegenüber der in der Standarddiagnostik durchgeführten Fluoreszenzangiographie liegen u. a. darin, dass die OCT ein nicht invasives, quantifizierbares und reproduzierbares Verfahren zur Beurteilung der verschiedenen Strukturen der Netzhaut ist.

Geprüft werden soll der Einsatz der OCT im Rahmen der Diagnostik und der Steuerung der Therapie mit VEGF-Inhibitoren zur Behandlung der nAMD und des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie.

Indikationen und indikationsbezogene Zielsetzungen

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

In Deutschland ist die AMD mit etwa 50 % die häufigste Ursache für schwere Sehbehinderungen. Weltweit sind etwa 30 Millionen Menschen, in Deutschland etwa 4,5 Millionen Menschen von dieser Krankheit betroffen. Bei der AMD werden zwei späte Verlaufsformen, die „trockene“ AMD, und die „feuchte“ unterschieden. Die trockene Verlaufsform (ohne Gefäßneubildungen), an der etwa 85 % bis 90 % der Patienten erkranken, ist in der Regel durch einen langsamen Verlust der Sehkraft gekennzeichnet und durch therapeutische Interventionen bislang nicht zu beeinflussen.

Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration (nAMD)

An der feuchten (neovaskulären oder exsudativen) AMD Form (nAMD) erkranken zwischen 10% und 15 % der Patienten. Diese Verlaufsform führt in über 90 % der Fälle zu einer schweren Seheinträchtigung. Morphologisch ist die feuchte Verlaufsform durch eine pathologische Einsprossung neuer (brüchiger) Blutgefäße, die von der Aderhaut ausgehen und in den subretinalen Raum vordringen, gekennzeichnet. Diese Neubildung von Gefäßen aus der Aderhaut wird als chorioidale Neovaskularisation (CNV) bezeichnet.

Zur Behandlung der nAMD standen in den letzten Jahrzehnten medikamentöse Interventionen, wie zum Beispiel Kortikosteroidpräparate (z. B. Triamcinolon) oder VEGF-Inhibitoren, und nicht-medikamentöse Interventionen (z. B. Laserbehandlung, PDT, Radiotherapie oder Thermo-therapie) zur Verfügung. Da es bei der nAMD zum Wachstum krankhaft veränderter Aderhautgefäße im Bereich der Makula kommt, nimmt seit etwa dem Jahr 2005 die Hemmung von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) durch VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab (Lucentis®), Bevacizum-

ab (Avastin®) oder Pegaptanib (Macugen®) eine zentrale Stellung bei der nAMD Behandlung ein. Zugelassen wurde im Dezember 2012 auch das antikörperähnliche, rekombinante VEGF-Rezeptorprotein Aflibercept (VEGF Trap, Eylea®), welches neben VEGF auch den Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) bindet. Die initiale Behandlung wird mit drei intravitrealen Injektionen in monatlichen Abständen durchgeführt. Für die nachfolgende Behandlung kann unterschiedlichen Strategien gefolgt werden (siehe Abschnitt Nutzen und Notwendigkeit).

Der diagnostische Standard zur Diagnose der nAMD ist derzeit die Fluoreszenzangiographie (FAG). Bei der FAG wird ein fluoreszierender Farbstoff intravenös verabreicht und dessen Verteilung in den Gefäßen des Auges beobachtet. Neben der FAG erfolgen bei der Grunddiagnostik auch eine Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus) und eine Funduskopie. Die OCT wird als (additive) Untersuchung bei der Diagnosestellung eingesetzt, um die Ausgangssituation für den Vergleich der Therapieeffekte im Verlauf der nAMD zu dokumentieren.

Der Verlauf der subjektiv erhobenen Sehschärfe und die Wahrnehmung verzerrter Seheindrücke können als funktionelle Kriterien für die Wiederbehandlung herangezogen werden.

Bei der Verlaufskontrolle erfolgt in der Regel neben einer Beurteilung der funktionellen (Sehschärfe) auch eine Feststellung der morphologischen Parameter (Funduskopie und OCT). Dabei soll die OCT insbesondere Informationen zur Steuerung der Therapie mit VEGF-Inhibitoren liefern.

Diabetische Retinopathie (DR)

Die DR ist die häufigste Ursache für eine Erblindung der Menschen im arbeitsfähigen Alter. Nahezu alle Patienten mit Typ-1 Diabetes und etwa 60 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 erkranken im Laufe ihres Lebens an dieser Augenerkrankung. In Deutschland sind etwa 30.000 Diabetiker aufgrund einer DR erblindet. Die Inzidenz der Erblindungen durch eine DR beträgt 0,8 pro 100.000 Personen-Jahre (bezogen auf die Gesamtbevölkerung) und ist somit nach der nAMD die zweithäufigste Ursache für Neuerblindungen in Deutschland. Bei der DR unterscheidet man zwischen der nichtproliferativen und proliferativen Form: Die nichtproliferative Retinopathie verläuft zunächst asymptomatisch. Auf der Netzhaut sind zwar krankhafte Veränderungen, wie zum Beispiel Mikroaneurysmen und retinale Blutungen, sichtbar, krankhafte Gefäßneubildungen sind jedoch bei der nichtproliferativen Form noch nicht vorhanden. Rund 50 % der Patienten mit einer nichtproliferativen Retinopathie entwickeln in relativ kurzer Zeit (innerhalb eines Jahres) durch eine zunehmende Freisetzung von Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel VEGF, eine proliferative Form. Die proliferative Form geht dabei mit der Neubildung von krankhaften Blutgefäßen einher. Diese abnormalen Gefäße können zu Blutungen führen oder die Netzhaut vom Untergrund abheben (traktive Netzhautablösung), was zur Erblindung führen kann.

Das diabetische Makulaödem (DMÖ) ist mit 75 % die häufigste Ursache für eine Sehverschlechterung bei der DR und kann in jedem Stadium der DR auftreten. Das DMÖ wird seit der Early Treatment of Diabetes Retinopathy Study (ETDRS) als eine Netzhautverdickung oder das Vorhandensein harter Exsudate innerhalb eines Papillendurchmessers von der Fovea definiert. Das klinisch-signifikante DMÖ stellt dabei die schwerwiegendste und auch behandlungsbedürftige Form dar und ist über die Beteiligung der Fovea definiert.

Die Lasertherapie galt bis vor kurzem als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung des Diabetischen Makulaödems. Sie hat sich als effektive Maßnahme zur Stabilisierung der Sehschärfe etabliert, die Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung der Sehkraft zu erfahren ist dabei aber gering. Neben der Lasertherapie kamen in der Vergangenheit auch intravitreale Injektionen von Kortikosteroiden zum Einsatz, die aber durch ihr Nebenwirkungsprofil (vor allem Sekundärglaukom und Sekundärkatarakt) als Therapieoptionen eher in den Hintergrund getreten sind. Durch die Einführung der VEGF-Inhibitoren haben sich, analog zur Behandlung der nAMD, erfolgversprechende Therapieoptionen der DR vor allem im Zusammenhang mit einem DMÖ ergeben. Die VEGF-Inhibitoren werden dabei zu Beginn der Therapie in regelmäßigem Abstand direkt ins Auge injiziert – solange, bis eine Verbesserung des klinischen Befunds eingetreten ist. Danach wird das Präparat nur noch dann injiziert, wenn im Zuge der Nachkontrolle eine Verschlechterung des klinischen Befunds beziehungsweise der Sehkraft festgestellt wird (pro re nata Schema).

Bei der DR erfolgt die Indikationsstellung mit der stereoskopischen Fundusuntersuchung (biomikroskopische Untersuchung der Netzhaut in Mydriasis) und der Prüfung der Sehschärfe. Mit der Funduskopie können in erster Linie Blutungen oder Mikroaneurysmen in der Makula diagnostiziert werden, eine Messung der Netzhautdicke ist jedoch nicht direkt möglich. Neben der stereoskopischen Fundusuntersuchung wird zur Indikationsstellung auch die Fluoreszenzangiografie empfohlen, um zentrale Störungen der Blut-Retina-Schranke und eine eventuelle Ischämie sowie Ursprung und Ausdehnung der Neovaskularisation beurteilen zu können.

Mit der Intention, Informationen zur Quantifizierung der makulären Netzhautdicke und der qualitativen Beurteilung verschiedener Netzhautschichten zur Beurteilung des DMÖ im Verlauf zu erhalten, findet zusätzlich das OCT-Verfahren als diagnostische Maßnahme bei der DR Anwendung.

Nutzen und Notwendigkeit

Die OCT wird zur Diagnostik und Therapiesteuerung bei nAMD und beim diabetischen Makulaödem in der Praxis bereits vielfach routinemäßig angewendet. Ein prinzipieller Vorteil der OCT

gegenüber der in der Standarddiagnostik durchgeführten Fluoreszenzangiographie liegt u. a. darin, dass die OCT ein nicht invasives, quantifizierbares und reproduzierbares Verfahren zur Beurteilung der verschiedenen Strukturen der Netzhaut ist.

Vorgetragene Notwendigkeit

Ophthalmologische Fachverbände erachten in einer aktuellen Stellungnahme zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration die OCT neben der Bestimmung des bestkorrigierten Visus, der binokularen Ophthalmoskopie sowie der Fluoreszenzangiographie (FA) als zwingend zur initialen Diagnostik und primären Indikationsstellung. Auch die Therapiekontrolle und Therapiesteuerung müsse sich gemäß der Stellungnahme an morphologischen Läsionsaktivitätskriterien orientieren. Dies werde durch Fundus- und OCT-Kontrollen gewährleistet. Eine kontinuierliche Therapie und auch eine allein am Visus orientierte Wiederbehandlungsstrategie seien als medizinisch inadäquat einzustufen und abzulehnen (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; Stand November 2014).

Verfügbare Nutzenbelege

Aufgrund des vorgetragenen Stellenwertes der OCT erscheint es gerechtfertigt, die verfügbaren Belege für den Nutzen der OCT im diagnostisch-therapeutischen Algorithmus für die beiden vorgenannten Indikationen zu prüfen. Das anliegende systematische Review geht der Frage nach, ob derzeit durch qualitativ geeignete Studien mit patientenrelevanten Endpunkten hinreichend belegt ist, dass die OCT zur Steuerung der Therapie mit VEGF-Inhibitoren bei den Indikationen nAMD bzw. DR einen Zusatznutzen gegenüber der Steuerung auf Basis von funktionellen Parametern (wie Sehschärfe) hat. Patientenrelevante Endpunkte waren z. B. auch die Belastung durch die Frequenz der Injektionen oder (angiographische) Nachuntersuchungen. Zunächst wurde die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens im Vergleich zum jeweiligen Referenzstandard bei den Indikationen nAMD und DR untersucht. Daneben wurde die OCT im Rahmen der Therapiesteuerung untersucht.

In den Studien zur diagnostischen Genauigkeit der OCT (Indextest) wurde als Referenztest bei der nAMD im Wesentlichen die Fluoreszenzangiographie (FAG) eingesetzt. Bei der DR wurde in den Studien als weiterer Referenztest neben der FAG insbesondere auch die Biomikroskopie eingesetzt. Mit Blick auf die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens gegenüber dem jeweiligen Referenzstandard zeigte sich, dass die Aussagekraft grundsätzlich beschränkt ist, weil die bisherigen diagnostischen Verfahren für die jeweiligen Erkrankungen zwar den diagnostischen Standard darstellen, aber unklar bleibt, ob diese als Goldstandard dienen können.

Während die Fluoreszenzangiographie als dynamische Untersuchung den Austritt von Fluoreszein aus Gefäßen über einen bestimmten Zeitraum darstellt, dokumentiert die OCT das Vorhandensein von Flüssigkeit, d. h. die morphologische Konsequenz dieses Flüssigkeitsaustritts. Zum Beispiel sind bei der okkulten choroidalen Neovaskularisation (CNV) in der OCT morphologische Veränderungen darstellbar, während sich aufgrund eines geringen Flüssigkeitsaustritts nur geringe Veränderungen in der FAG zeigen.

Zusammenfassend zeigte die SD-OCT in der Verlaufskontrolle der nAMD eine im gewählten Vergleich relativ hohe Sensitivität bei einer relativ niedrigen Spezifität. Die niedrige Spezifität des OCT-Verfahrens bei der nAMD kann z. B. damit erklärt werden, dass mit dem SD-OCT-Verfahren retinale Veränderungen erfasst werden, die mit den bisherigen Referenzstandards nicht darstellbar sind. Einerseits ermöglicht die OCT eine Darstellung der Netzhautmorphologie mit zusätzlicher hochauflösender Tiefeninformation, andererseits könnten Flüssigkeitsansammlungen auch auf altersbedingte degenerative Prozesse zurückzuführen sein und somit keine sekundären Veränderungen als Folge einer aktiven CNV darstellen. Bei Diabetikern könnten Unstimmigkeiten auch auf ein subklinisches diabetisches Makulaödem hinweisen, das mit einem hohen Risiko behaftet ist, in ein behandlungsbedürftiges klinisch-signifikantes DMÖ überzugehen.

Bei der Untersuchung der OCT im Rahmen der Therapiesteuerung konnte keine klinische Studie gefunden werden, in der die Sehschärfe- mit der OCT-gesteuerten Behandlung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte verglichen wird. Als Surrogatbehandlung für die sehschärfegesteuerte Therapie wurde in der diesem Antrag zu Grunde liegenden Übersichtsarbeit deshalb die kontinuierliche monatliche Behandlung evaluiert, in Ermangelung echter Vergleichsstudien und trotz der Tatsache, dass es sich beim Visus um einen dynamischen Parameter handelt. Hintergrund für diesen Ansatz sind die Zulassungsstudien zu Ranibizumab, in denen Patienten monatlich eine intravitreale Injektion verabreicht wurde, unter der Annahme, dadurch die Sehschärfe aufrechtzuerhalten beziehungsweise zu verbessern. Die monatliche Behandlung in diesen Zulassungsstudien basierte dabei auf einem mathematischen Modell, das einen erneuten Visusverlust von fünf Buchstaben als Kriterium für eine Wiederbehandlung anlegte. Die dynamische Veränderung ist in dieses Modell eingerechnet.

Als Surrogat für die OCT-gesteuerte Therapie wurde ein bedarfsgesteuertes Schema („pro re nata“) evaluiert, nach dem in den neueren Studien in erster Linie behandelt wird. Bei einem pro re nata Schema wird die Therapie nach Bedarf anhand von morphologischen und funktionellen Parametern gesteuert. Ziel dieser Behandlungsstrategie ist eine Optimierung der Anzahl an Injektionen bei bestmöglichem Behandlungserfolg. Das pro re nata Vorgehen wird von den Studienautoren als OCT-gesteuerte Therapie bezeichnet. Allerdings zeigt sich, dass beim pro re nata Vorgehen neben

dem OCT-Befund auch der Abfall der Sehschärfe als Wiederbehandlungskriterium diene. Insofern fließt in den derzeit veröffentlichten Studien in einem unbestimmten Umfang immer auch die Beurteilung der Sehschärfe als dynamischer Parameter mit ein.

Zusammenfassend kommt die vorliegende Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass aufgrund fehlender Studienergebnisse weder die Eignung der OCT noch der Sehschärfe als alleiniges Wiederbehandlungskriterium für die Indikationen nAMD und DR belegt ist. Im Vergleich zur gewählten Surrogatbehandlung (monatlich behandelten Patienten) konnte gezeigt werden, dass Patienten, die nach pro re nata Kriterien behandelt wurden, keine klinisch relevanten Nachteile aufwiesen. Die Ergebnisse in der pro re nata Behandlungsgruppe konnten zudem – bei einer Behandlungszeit von 24 Monaten – mit etwa neun bis zehn intravitrealen Injektionen weniger erreicht werden.

Hinsichtlich eines Schadens hat die Übersichtsarbeit für ein Vorgehen nach dem pro re nata Schema bei nAMD ein leicht, aber nicht signifikant erhöhtes Sicherheitsrisiko festgestellt. Dabei könnte es sich um einen Zufallsbefund handeln. Es könne aber nicht ausgeschlossen werden, dass der schwankende VEGF-Level unter pro re nata Bedingungen systemische Komplikationen hervorruft. Dies kann als Hinweis auf die Bedeutung der Pharmakovigilanz bei jedem Behandlungsschema angesehen werden. Bei DMÖ zeigten Patienten bei monatlicher Behandlung mit VEGF-Inhibitoren wiederum ein signifikant höheres Risiko an systemischen unerwünschten Wirkungen zu erkranken als Patienten unter pro re nata Behandlungsschema. Die geringe Fallzahl der zu Grunde liegenden Studie lässt jedoch bei dieser Indikation, so die Übersichtsarbeit, keine abschließende Schlussfolgerung zu.

Wirtschaftlichkeit

Die Kosten für die OCT sind derzeit nicht genau zu quantifizieren, da diese Untersuchung bisher nicht im EBM abgebildet ist. Die kursorische Prüfung hat ergeben, dass für die Leistung etwa zwischen 70 € bis 100 € in Rechnung gestellt werden und die Anschaffungskosten für ein OCT-Gerät in etwa zwischen 50.000 und 100.000 € liegen. Den Kosten für die OCT stehen potentiell Kosteneinsparungen durch eine geringere Anzahl intravitrealer Injektionen gegenüber, wobei die intravitreale Injektion selbst im EBM abgebildet ist und bei einem Eingriff derzeit mit 164 € (Eingriff an einem Auge) vergütet wird. Die Kosten für die VEGF-Inhibitoren variieren stark in Abhängigkeit vom verwendeten Präparat. Sie können von mehreren hundert bis über tausend Euro pro Injektion betragen. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich.

Priorisierung

Eine Bewertung des Nutzens gemäß § 135 Abs. 1 SGB V erscheint auf Grund der Schwere und Häufigkeit der beiden Krankheitsbilder und unter der Annahme angezeigt, dass durch eine Therapiesteuerung unter Einbeziehung der OCT möglicherweise Vorteile gegenüber dem derzeit im GKV-Leistungskatalog abgebildeten diagnostischen Vorgehen erreicht werden können.

Diese könnten beispielsweise in einer geringeren Anzahl von Interventionen im Vergleich zur seh-schärfegesteuerten Behandlung bei gleichem Therapieerfolg bestehen. Vor dem Hintergrund der bereits breiten Anwendung der OCT im Rahmen der Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD und der DR erscheint es geboten, Transparenz bezüglich der verfügbaren Nutzenbelege der diagnostischen Methode im diagnostisch-therapeutischen Algorithmus herzustellen.

Die dem Antrag zu Grunde liegende Übersichtsarbeit stellt die zum Zeitpunkt der Erstellung verfügbaren Erkenntnisse dar. Sofern die derzeit verfügbaren Erkenntnisse relevante Fragen unbeantwortet lassen, sollte in der Folge geprüft werden, ob diese in absehbarer Zeit zur Verfügung stehen werden oder ob die dem G-BA zur Verfügung stehenden Mittel zur Gewinnung von Erkenntnissen eingesetzt werden können. Derzeit läuft eine Studie, die die seh-schärfegesteuerte mit der OCT-gesteuerten Behandlung mit VEGF-Inhibitoren vergleicht (ClinicalTrials.gov: OCTAVE Studie, Identifier: NCT01780935). Erste Ergebnisse werden voraussichtlich frühestens im Jahr 2016 vorliegen.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Diedrich Bühler

Anlage:

"Eine Bewertung des OCT-Verfahrens in den Indikationen Neovaskuläre Altersabhängige Makuladegeneration und Diabetische Retinopathie." Systematische Übersichtsarbeit.

Schmucker C, Rücker G, Sommer H, Motschall E, Agostini HJ, Ehlken C, im Namen des Deutschen Cochrane Zentrums, Universitätsklinikum Freiburg 2014; im Auftrag des GKV-Spitzenverbandes."

Fragebogen



Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung der optischen Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ).

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an oct_135@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zur 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

Erkrankung/Indikationsstellung	
1. Wie schätzen Sie die Häufigkeit und medizinische Relevanz der nAMD und des DMÖ ein?	
2. Welche Kriterien und Klassifikationen werden für Behandlungsentscheidungen mit intravitrealen Medikamentengaben (IVM) bei der nAMD bzw. bei dem DMÖ herangezogen?	
3. Nennen Sie bitte für die nAMD bzw. für das DMÖ Standard- und Alternativverfahren bei Diagnostik und Behandlungsentscheidung/-steuerung.	
4. Bitte geben Sie für die nAMD bzw. für das DMÖ die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung Aussagen machen.	
Methode und Nutzen	
5. Welche Bedeutung kommt der OCT bei Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung bei nAMD und DMÖ zu?	
6. Wie schätzen Sie die diagnostische Genauigkeit der OCT bei Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung bei nAMD und DMÖ ein? Nehmen Sie hier bitte Stellung zu den unterschiedlichen OCT-Verfahren?	
7. Wie schätzen sie den Nutzen der OCT bei Diagnostik von und Behandlungssteuerung bei nAMD und DMÖ mit Blick auf patientenrelevante Zielgrößen und unter	

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>Berücksichtigung des diagnostisch-therapeutischen Pfads (z. B. verschiedene Therapiestrategien) ein?</p>	
<p>8. Welches sind die durch die Methode dargestellten, als behandlungsleitend eingeschätzten krankheitsspezifischen morphologischen Veränderungen bei nAMD und DMÖ?</p>	
<p>9. Welche Parameter und Kriterien müssen bei der OCT-Diagnostik bei Diagnose und Steuerung der IVM-Behandlung geprüft werden?</p>	
<p>10. Welche methodenspezifischen Risiken sehen Sie bei der OCT und bei OCT-gesteuerten Behandlungskonzepten im Vergleich zu Behandlungskonzepten ohne OCT-Diagnostik?</p>	
<p>Medizinische Notwendigkeit</p>	
<p>11. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (Erstindikation und Differentialdiagnose) und behandlungsspezifische (Folgeindikation, Therapiesteuerung) Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der OCT bei nAMD und DMÖ begründen können. Nehmen Sie hierbei bitte Bezug auf die diagnostischen Alternativen.</p>	
<p>Voraussetzungen zur Anwendung</p>	
<p>12. Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Versorgung mittels OCT bei Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung zu gewährleisten?</p>	
<p>Wirtschaftlichkeit</p>	
<p>13. Bitte machen Sie Angaben dazu, wie sich die direkten und indirekten Krankheitskosten der nAMD</p>	

Fragebogen

und des DMÖ ohne und mit OCT-Diagnostik unterscheiden.	
Ergänzung	
14. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung der optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DR) gemäß § 135 Absatz 1 SGB V

Stand: 16. Dezember 2015

Inhalt

I	Eingegangene Einschätzungen.....	3
II	Antworten zum Fragebogen	4
A	<i>Erkrankung/Indikationsstellung</i>	4
1.	Wie schätzen Sie die Häufigkeit und medizinische Relevanz der nAMD und des DMÖ ein?	4
2.	Welche Kriterien und Klassifikationen werden für Behandlungsentscheidungen mit intravitrealen Medikamentengaben (IVM) bei der nAMD bzw. bei dem DMÖ herangezogen?	5
3.	Nennen Sie bitte für die nAMD bzw. für das DMÖ Standard- und Alternativverfahren bei Diagnostik und Behandlungsentscheidung/-steuerung.	6
4.	Bitte geben Sie für die nAMD bzw. für das DMÖ die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung Aussagen machen.....	8
B	<i>Methode und Nutzen</i>	10
5.	Welche Bedeutung kommt der OCT bei Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung bei nAMD und DMÖ zu?	10
6.	Wie schätzen Sie die diagnostische Genauigkeit der OCT bei Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung bei nAMD und DMÖ ein? Nehmen Sie hier bitte Stellung zu den unterschiedlichen OCT-Verfahren?.....	11
7.	Wie schätzen sie den Nutzen der OCT bei Diagnostik von und Behandlungssteuerung bei nAMD und DMÖ mit Blick auf patientenrelevante Zielgrößen und unter Berücksichtigung des diagnostisch-therapeutischen Pfads (z. B. verschiedene Therapiestrategien) ein?	11

8.	Welches sind die durch die Methode dargestellten, als behandlungsleitend eingeschätzten krankheitsspezifischen morphologischen Veränderungen bei nAMD und DMÖ?	12
9.	Welche Parameter und Kriterien müssen bei der OCT-Diagnostik bei Diagnose und Steuerung der IVM-Behandlung geprüft werden?	13
10.	Welche methodenspezifischen Risiken sehen Sie bei der OCT und bei OCT-gesteuerten Behandlungskonzepten im Vergleich zu Behandlungskonzepten ohne OCT-Diagnostik?.....	14
C	Medizinische Notwendigkeit	15
11.	Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (Erstindikation und Differentialdiagnose) und behandlungsspezifische (Folgeindikation, Therapiesteuerung) Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der OCT bei nAMD und DMÖ begründen können. Nehmen Sie hierbei bitte Bezug auf die diagnostischen Alternativen.	15
D	Voraussetzungen zur Anwendung	15
12.	Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Versorgung mittels OCT bei Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung zu gewährleisten?	15
E	Wirtschaftlichkeit	16
13.	Bitte machen Sie Angaben dazu, wie sich die direkten und indirekten Krankheitskosten der nAMD und des DMÖ ohne und mit OCT-Diagnostik unterscheiden.....	16
F	Ergänzung.....	18
14.	Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	18
III	Anhang DOG, RG, BVA.....	20
IV	Literaturlisten	24
a.	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.	24

I Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (DOG, RG, BVA)	10.12.2015	ja	ja
2	Dr. H. Schilling, Augenarzt, Kath. St. Johannes-Gesellschaft Dortmund	14.12.2015	ja	nein

II Antworten zum Fragebogen

A Erkrankung/Indikationsstellung

1. Wie schätzen Sie die Häufigkeit und medizinische Relevanz der nAMD und des DMÖ ein?

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	<p>Die nAMD ist eine chronische Erkrankung, die in Deutschland wie in den anderen westlichen Industrieländern die häufigste Ursache der Erblindung darstellt [1]. Exakte aktuelle Zahlen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sind für Deutschland in Ermangelung zentraler Register nicht publiziert. Für die internationalen Studien sind Unterschiede in der Klassifikation der Erkrankung (z.B. Einbeziehung aller Stadien der AMD) zu berücksichtigen [2, 3].</p> <p>Eine europäische Untersuchung geht für Deutschland von einem Anteil der nAMD von 2.3% für Menschen über 65 Lebensjahr aus [4]. Für das Alter ab 80 Jahren sind 11% der Frauen und 6% der Männer betroffen, in dieser Gruppe entspricht das 400.000 Menschen. Die Prävalenz steigt exponentiell mit dem Alter.</p> <p>Die Häufigkeit der nAMD in europäischen Nachbarländern beschreibt einen ähnlichen altersabhängigen Anstieg (Inzidenz in den Niederlanden: 60-64: 0.02%, 65-69: 0.03%, 70-74: 0.13%, 75-79: 0.25%, 80+: 0.36% nach der Rotterdam Eye Study) [5]. Eine englische Erhebung fand für eine abgegrenzte Region eine Inzidenz der behandelten nAMD von 0.1% pro Jahr auf die Gesamtbevölkerung, allerdings wurde zu dem erfassten Zeitraum die Behandlung erst ab einer Minderung der bestkorrigierten Seh-schärfe auf mindestens 0.5 begonnen [6], sodass für Deutschland insgesamt von einer höheren Rate ausgegangen werden muss. Bei Erkrankung des zweiten Auges mit nAMD wird die Behandlung zudem meist früher initiiert als am ersten betroffenen Auge. Der Anteil bilateraler Erkrankungen liegt bei 30-40%. Basierend auf diesen Stichproben ist somit davon auszugehen, dass eine für Deutschland analog prognostizierte Inzidenz von 80.000 Patienten und 96.000 Augen pro Jahr die realen Verhältnisse noch unterschätzt [6].</p> <p>Eine aktuelle Übersicht zur Häufigkeit des DMÖ wird in der Nationalen Versorgungsleitlinie von 2015 dargestellt [7]. Ein DMÖ wurde bei 0,85 % der Menschen mit Diabetes nach ca. 10-jähriger Erkrankungsdauer gefunden [8]. Eine Zunahme der Häufigkeit ist – für Typ 1 früher und ausgeprägter als für Typ 2 Diabetes –in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer beschrieben. Eine größere schottische Studie wies darauf hin, dass die diabetische Makulopathie den häufigsten Grund (Rate Typ-1-Diabetes: 8,7%; Typ-2-Diabetes: 3,6%) für eine Überweisung wegen kontrollbedürftiger diabetischer Netzhautveränderungen darstellte [9]. Beobachtungen aus der Versorgung haben den Nachteil, dass sie sehr von der Häufigkeit der Inanspruchnahme abhängen.</p> <p>Eine Querschnittsstudie aus Mainz [10] beschrieb in der Bevölkerung zwischen 35 und 74 Jahren eine DMÖ-Prävalenz von 2.3% der Menschen mit Diabetes. Das DMÖ ist für die Mehrzahl der Diabetes-bedingten Erblindungen verantwortlich, deren Inzidenz in Deutschland auf 0.02% der Gesamtbevölkerung geschätzt wurde [7].</p> <p>Beide Erkrankungen sind von großer medizinischer Relevanz. Im Spontanverlauf ohne Therapie reduziert sich der Visus im nächsten Jahr im Mittel um 2 Zeilen (nAMD) [11] bzw. 10% der Betroffenen verlieren mehr als 2 Zeilen (DMÖ) [12]. Die resultierende Sehbehinderung und teilweise sogar Blindheit führt zu einem schweren Abfall der Lebensqualität. Dies hat auch enorme ökonomische Konsequenzen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	[13]. Bereits eine Verlangsamung oder Verhinderung einer schweren Sehverschlechterung durch die Behandlung ist eine relevante Verbesserung für die Betroffenen.
Schilling	nAMD=häufigste Ursache der Erblindung im Alter! DMÖ=häufigste Erblindungsursache im Alter der Erwerbsfähigkeit in Deutschland. Wachsende Inzidenz aufgrund v. Demographie bzw. Ernährungsgewohnheiten mit steigender Inzidenz bei Diabetes mellitus! Behandlung dieser 2 Diagnosen machen derzeit ca. 80% der Behandelten in einer Spezialambulanz für Netzhauterkrankungen aus!! Zahlen insgesamt massiv steigend!

2. Welche Kriterien und Klassifikationen werden für Behandlungsentscheidungen mit intravitrealen Medikamentengaben (IVM) bei der nAMD bzw. bei dem DMÖ herangezogen?

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	Insgesamt müssen qualitative und quantitative Parameter unterschieden werden. Grundlegend werden neben der bestkorrigierten Sehschärfe und der Funduskopie zur Indikationsstellung zur IVOM bei nAMD und bei DMÖ die Fluoreszein-Angiographie und die SD-OCT herangezogen. Bei der Beurteilung zur Wiederbehandlung ist SD-OCT-Untersuchung auf Grund ihrer hohen Sensitivität die wichtigste Grundlage beim Monitoring der Erkrankung. Die Fluoreszein-Angiographie hilft für gezielte Fragestellungen weiter; diese invasive Untersuchung trägt daher nur vereinzelt zur Steuerung einer IVOM-Therapie bei. Eine Dosierung nach Visusentwicklung führt in der Mehrzahl der Fälle zu einer verzögerten Behandlung und damit zu irreversibler Netzhautschädigung [33]. Die Fundusuntersuchung mit Augenspiegelung ist ergänzend zur SD-OCT Untersuchung zwar auch wichtig, kann diese aber nicht ersetzen, weil in den meisten Fällen die Behandlung erst später mit entsprechenden irreversiblen Schäden erfolgen würde. Die hochauflösende Darstellung der SD-OCT liefert über den Querschnitt der Netzhaut eine genaue Quantifizierung der Netzhautdicke. Histologische Untersuchungen haben trotz Fixationsartefakten eine externe Validierung der Dickenwerte ermöglicht [14]. Für die nAMD [15] und das DMÖ wird die Quantifizierung der Netzhautdicke als Maß für das Therapieansprechen genutzt. Dazu ermöglicht die Fähigkeit des SD-OCT, reproduzierbar im Verlauf gleiche Netzhautstellen zu untersuchen, den direkten Vergleich zweier Schnittbilder an identischer Stelle der Netzhaut zu verschiedenen Terminen im Hinblick auf Dickenänderung und damit krankhafte Flüssigkeitsansammlung im zeitlichen Ablauf. Die Variabilität, d.h. die Reproduzierbarkeit der Untersuchung hängt nur wenig von der Lokalisation ab [16]. Darüber hinaus ermöglicht die SD-OCT-Untersuchung eine selektive Quantifizierung der Dicke einzelner Netzhautschichten [17]. Während die ersten Studien mit Wiederbehandlung aufgrund von OCT-Befunden Schwellen wie eine Änderung von mindestens 100 µm definierten [18], wurde später jede Zunahme der Netzhautdicke als Aktivitätszeichen einer nAMD und somit als Grund zu einer erneuten Behandlung interpretiert [19, 20]. Die SD-OCT ist auch wichtig in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung in Bezug auf die Einschätzung, ob subretinale, intraretinale oder subpigmentepitheliale Flüssigkeit vorhanden ist, und um die Ausprägung der Verdickung zu dokumentieren [21]. Diese Möglichkeiten bieten ein Korrelat für die morphologische Erfassung der

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Netzhaut und angrenzender Strukturen im Querschnitt, das mit keiner anderen Untersuchungsmodalität erfasst werden kann. Die Bewertung der Netzhautdicke und die sorgfältige Überprüfung der Bildqualität erfordern die unmittelbare Befundung der Bilddaten [22].</p> <p>Für den qualitativen Nachweis und das Erkennen von Flüssigkeit in und unter der Netzhaut sowie von Pigmentepithelabhebungen wurde sogar zu den Geräten älterer Generation (time domain) eine hohe Übereinstimmung gefunden [23, 24]. Es gibt Parameter wie die optische Dichte einzelner Strukturen, die z.T. unzureichend evaluiert und daher in der klinischen Routine noch nicht verwendet werden. Eine eigentliche Klassifikation - über die Nomenklatur der einzelnen Phänomene und Netzhautschichten hinaus - wird für die nAMD bisher nicht verwendet.</p> <p>Auch für das DMÖ gibt es Untersuchungen zur Re-produzierbarkeit der Netzhautdicke [25]. Die meisten Studien beschränken sich in der Erfassung auf die zentrale Netzhautdicke (CPT: centre point thickness, CST: central subfield thickness).</p> <p>Es muss beachtet werden, dass sich allerdings nur eine moderate Assoziation zwischen der mittels OCT gemessenen Netzhautdicke und der Sehschärfe zeigte [26]. Genauso bestand nur ein moderater Zusammenhang zwischen Änderungen von Netzhautdicke und Visus. Die Korrelation ist auch nicht größer, wenn Alter, Leckage in der Angiographie oder Güte der Stoffwechseleinstellung berücksichtigt wurden.</p> <p>Mit der SAVE-Klassifikation wurde eine systematische Befundung der OCT-Information bei DMÖ vorgeschlagen, die allerdings noch keinen Einzug in die klinische Versorgung fand [27]; neben der Fläche des Ödems, Veränderungen der vitreoretinalen Grenzfläche, Ursprung einer Leckage soll auch die Anwesenheit subretinaler Flüssigkeit bewertet werden, die im Rahmen prospektiver Studien als prognostisch günstiges Zeichen für eine Visusverbesserung durch IVOM-Therapie beobachtet wurde.</p> <p>Der Vollständigkeit halber muss erwähnt werden, dass die Bedeutung der OCT-Diagnostik als wesentlichem Verlaufs-Parameter beim DMÖ sich nicht auf die IVOM-Behandlung beschränkt [28]. Die relevanten RCT der DRCR.net Studien-gruppe zur fokalen Laserkoagulation wurden in identischer Weise mit OCT-Untersuchungen begleitet.</p> <p>Die OCT-Untersuchung kann auch Flüssigkeit unter der Netzhaut oder Ödeme detektieren, die wegen des fehlenden Nachweises in der Biomikroskopie als „sub-klinisch“ bezeichnet werden können. Zurzeit wird die OCT im Alltag nicht zur Diagnostik sub-klinischer DMÖ eingesetzt [29, 30], obwohl gegenüber den anderen Verfahren eine überlegene Sensitivität beobachtet wurde.</p>
Schilling	Sehschärfe, Ophthalmoskopie, gelegentlich Fluoreszein-Angiographie (invasiv) OCT ist das Standardverfahren!!!

3. Nennen Sie bitte für die nAMD bzw. für das DMÖ Standard- und Alternativverfahren bei Diagnostik und Behandlungsentscheidung/-steuerung.

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	Die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe liefert die wichtige Information, ob und welche Funktionsbeeinträchtigung des zentralen Sehens (Auflösung für Sehzeichen eines definierten Kontrasts) das betroffene Auge und das Partnerauge aufweisen. Die Untersuchung erlaubt eine Einschätzung der bereits eingetretenen Schädigungen der Netzhaut mit entsprechenden Konsequenzen für den Betroffene-

OCT – Optische Kohärenztomographie
nAMD – neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
DR – diabetische Retinopathie
IVM – intravitreale Medikamentengabe

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>nen (Fahrtauglichkeit, Stereosehen, etc). Die bestkorrigierte Sehschärfe ist bisher in allen klinischen Studien der primäre Endpunkt gewesen. Es hat sich aber bezüglich des Verlaufs und der Wiederbehandlungsstrategien gezeigt, dass ein bereits eingetretener Sehverlust meist nicht reversibel ist und morphologische Zeichen (vor allem in der SD-OCT) frühzeitiger und schon vor einer Sehminderung eine „Aktivität“ der Erkrankung anzeigen [33]. Hinweise auf den Nutzen verwandter Parameter wie Kontrastempfindlichkeit oder Dunkeladaption wurden bisher nicht im Zusammenhang prospektiver RCT evaluiert.</p> <p>Mit Funduskopie wird die Untersuchung des Augenhintergrunds nach Erweiterung der Pupillen bezeichnet. Aktive CNV-Membranen und Ödeme können auf Grund von Farbveränderungen vermutet werden und (bei binokularer Untersuchung) Schwelungen teilweise auch gesehen werden. Blutungen können bei nAMD Zeichen für eine aktive CNV sein. Die stereomikroskopische Untersuchung ermöglicht es weiterhin, teilweise zystoide Ödeme, Abhebungen des Pigmentepithels oder der neurosensorischen Netzhaut anhand der Prominenz zu erkennen.</p> <p>Bei der diabetischen Retinopathie ist neben der Makulauntersuchung auch eine Fundusuntersuchung zur Kontrolle der außerhalb der Makula liegenden Netzhautveränderungen in regelmäßigen Abständen entsprechend der NVL erforderlich [7].</p> <p>Mittels der Fluoreszenz-Angiographie mit Fluoreszein können physiologische und krankhafte Gefäße dargestellt werden. Der Farbstoff kann durch blaues Licht (Wellenlänge 465-490nm) angeregt werden, die Fluoreszenz als grün-gelbes Licht (Wellenlänge 520-530nm) kann mit den entsprechenden Filtern fotografiert werden. Die Bilder erlauben z.B. bei nAMD über bestimmte Phänomene die Identifikation choroidaler Neovaskularisationen (CNV), erlauben aber neben deren Lokalisation auch eine Einschätzung der Größe (Abgrenzung), Aktivität (Leckage), Extravasation in angrenzendes Gewebe (Staining) und CNV-Subtypen (Typ 1, 2 und 3 je nach anatomischer Lokalisation der CNV). Bei einer diabetischen Retinopathie und anderen vaskulären Netzhauterkrankungen kann die Perfusion beurteilt werden, sodass neben Neovaskularisationen Minderdurchblutung und Ischämie erfasst werden können.</p> <p>Die Fluoreszeinangiographie wird zur initialen Diagnostik und Charakterisierung vorgenommen, wenn der Patient über eine entsprechende Symptomatik berichtet, die klinische Untersuchung entsprechende Hinweise geliefert hat oder zur Abklärung eines unklaren Sehkraftverlusts entsprechender Risikogruppen. Im Rahmen allergischer Reaktionen kann es zu Übelkeit (5-7%), Erbrechen (1-2%) oder Hautausschlag (1%) kommen. Bronchospasmus oder anaphyakoide Reaktionen sind selten (1:2000), Todesfälle sehr selten (1:220.000) [31].</p> <p>Die Angiographie der Aderhaut mit Indocyanin-grün stellt ein ergänzendes Verfahren bei der nAMD dar. Der Farbstoff kommt bei Verdacht auf Sonderformen der nAMD zum Einsatz.</p> <p>In wissenschaftlichen Untersuchungen wurde die OCT zumeist mit der Fluoreszein-Angiographie verglichen. Für die Referenzverfahren muss berücksichtigt werden, dass zum Teil der Informationsgehalt der verwendeten älteren OCT-Diagnostik geringer ist als der mit moderner hochauflösender SD-OCT. In paarweisen Vergleichen wird somit notwendigerweise eine geringere Spezifität der OCT-Untersuchung erscheinen.</p> <p>Andererseits besteht für die OCT-Untersuchung ein Risiko, dass unspezifische</p>

OCT – Optische Kohärenztomographie
nAMD – neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
DR – diabetische Retinopathie
IVM – intravitreale Medikamentengabe

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Veränderungen (z.B. drusenoide Pigmentepithelelevationen, pseudovitel-lifforme Makuladystrophie) fehlgedeutet werden im Sinne einer aktiven nAMD. Bisher gibt es keine systematischen Untersuchungen, die die Bedeutung einer Wiederholungsuntersuchung für diese prädiktiven Parameter evaluieren.</p> <p>Es muss betont werden, dass die genannten Referenzverfahren zwar fester Bestandteil der Basisdiagnostik der nAMD und des DMÖ bereits seit der Zeit vor der Verfügbarkeit der OCT-Untersuchung sind, dennoch – gemessen an den heutigen Anforderungen einer unabhängigen EbM-Methodenevaluierung – unzureichend validiert sind. So basiert beispielsweise die Charakterisierung von Pathologien vitreoretinaler Grenzflächen nahezu ausschließlich auf der Basis der OCT-Untersuchung [30]. Epiretinale Membranen müssen im Rahmen der Behandlung sowohl der nAMD als auch des DMÖ identifiziert werden, um Überbehandlung zu vermeiden bzw. Schlussfolgerungen für die Prognose oder andere Therapien zu ziehen.</p> <p>Insgesamt kann es kein „entweder – oder“ zwischen OCT- und etablierter Diagnostik geben sondern nur die Bewertung, dass die OCT die bisherige Diagnostik erweitert und verfeinert, sodass die Erst-IVOM-Indikationsstellung noch besser erfolgen kann, indem einerseits Übertherapie vermieden und andererseits frühere Stadien schon einer Therapie zugeführt werden können. Bei der Indikationsstellung für Folge-IVOM ist die OCT mittlerweile die wichtigste Diagnostik, aber ergänzend sind weiterhin die Bestimmung des bestkorrigierten Visus und die Funduskopie obligat erforderlich und in bestimmten Konstellationen zusätzlich die Fluoreszenzangiographie.</p>
Schilling	Es gibt kein nicht-invasives Alternativverfahren!

4. Bitte geben Sie für die nAMD bzw. für das DMÖ die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung Aussagen machen.

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	<p>Die NVL schreibt für das DMÖ als Schlüsselempfehlung fest, dass zur Indikationsstellung und Verlaufskontrolle der Therapie mit intravitrealen Medikamenten eine OCT durchgeführt werden soll. Diese Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens auf der Grundlage der systematischen Literaturanalyse, insbesondere Cochrane-Reviews zu dieser Fragestellung [39].</p> <p>Alle Zulassungsstudien der Wirkstoffe zur IVOM der nAMD sahen zur sicheren Beurteilung der Ein- und Ausschlusskriterien die Durchführung einer OCT-Untersuchung vor. Selbst die Studien mit einer fixen, d.h. dauerhaften regelmäßigen IVOM-Behandlungen beinhalteten die OCT-Untersuchung, um die Netzhautdicke als sekundären Zielparameter für das Ansprechen heranzuziehen.</p> <p>Bereits 2007 stellte ein HTA-Bericht der American Academy of Ophthalmology auf der Basis einer systematischen Analyse (Level I Evidenz) fest, dass die OCT eine genaue und zuverlässige Bestimmung der Netzhautdicke ermögliche [21].</p> <p>Für die Studien mit Bedarfs-gesteuerter Wiederbehandlung (PRN) wird nicht beschrieben, in welchen Fällen im Verlauf der Behandlung die Wiederbehandlung auf Grund einer Visusminderung oder einer Veränderung des OCT-Befunds erfolgte. Allerdings gibt es viele Belege, dass die mittels OCT erfassten morphologischen Veränderungen den späteren Sehverschlechterungen vorausgehen [33, 34].</p>

OCT – Optische Kohärenztomographie
nAMD – neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
DR – diabetische Retinopathie
IVM – intravitreale Medikamentengabe

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Mehrere Phase-3 ähnliche Studien konnten die effektive und mit den Zulassungsstudien vergleichbare Therapie mit einem OCT-gesteuerten bedarfsorientierten Behandlungsschema gleich gute funktionelle und morphologische Ergebnisse wie bei der starren monatlichen IVOM-Therapie über 2 Jahre bei den Zulassungsstudien nachweisen [35].</p> <p>Eine zusätzliche randomisierte Studie, die eine OCT-gesteuerte Behandlungsstrategie für die AMD mit dem Sehschärfe-gesteuerten Behandlungsschema verglich (OCTAVE Clinical-Trials-Identifizier: NCT01780935), wurde im Oktober 2014 abgebrochen, weil die Evidenz der Überlegenheit der OCT-basierten Strategie als für gegeben bewertet wurde. Eine erste Datenauswertung der verbliebenen Studienkohorten wird Mitte 2016 zur Verfügung stehen.</p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der deutschen augen-ärztlichen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Behandlung der nAMD – zuletzt aktualisiert im November 2014 - basieren seit 2010 zentral auf einer Wiederbehandlungsstrategie mit überwiegend SD-OCT-Kriterien, da so eine funktionell bestmögliche Therapie mit einer Strategie mit der größten Sicherheit (geringstes Endophthamitisrisiko) und besten Wirtschaftlichkeit (geringstmögliche Injektionsfrequenz) erreicht werden kann.[35]</p> <p>Auch die auf europäischer Ebene publizierten Behandlungsleitlinien beinhalten zur IVOM-Wiederbehandlung bei der nAMD zentral die OCT [36].</p> <p>Die „Preferred Practice Pattern“ der American Academy of Ophthalmology enthalten die OCT ebenso als empfohlene Untersuchung sowohl in der Basisdiagnostik als auch in der Behandlungssteuerung für nAMD und DMÖ [37].</p> <p>Auch in den Zulassungsstudien der IVOM-Medikamente für das DMÖ erfolgten OCT-Untersuchungen (sekundärer Endpunkt) [12, 38]. Für das DMÖ beinhalten die aktuellen Empfehlungen der deutschen augenärztlichen Fachgesellschaften gleichsam die SD-OCT als zentrales Steuerungsinstrument für eine effektive und sichere Wiederbehandlungsstrategie[39].</p> <p>Die kanadische Evidenz-basierte Leitlinie zur diabetischen Retinopathie rät zum zielgerichteten Einsatz der OCT in der Diagnostik (d.h. nicht flächendeckend ohne Retinopathie), stellt aber vor allem die Überlegenheit der Methode gegenüber der Biomikroskopie in Bezug auf den Nachweis kleiner Flüssigkeitsmengen in der Netzhaut und deren genauer Quantifizierbarkeit in den Vordergrund [40]. Ein Cochrane-Review von 2015 (Aktualisierung von 2011) hat die OCT-Untersuchung als neues Referenzverfahren des DMÖ bezeichnet [41]. Der Cochrane-Bericht kommt zu dem Schluss: „Since this review was conceived, the role of OCT has changed and has become a key ingredient of decision-making at all levels of ophthalmic care in this field. Moreover, disagreements between OCT and fundus examination are informative, especially false positives which are referred to as subclinical DMO and are at higher risk of developing clinical CSMO.“</p>
Schilling	<p>Siehe Stellungnahmen der Fachgesellschaften (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte) mit ausführlichen Literatur-nachweisen und Verweisen auf internationale Leitlinien.</p>

B Methode und Nutzen

5. Welche Bedeutung kommt der OCT bei Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung bei nAMD und DMÖ zu?

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	<p>Wie in den unter 4. genannten Studien belegt und in den nationalen und internationalen Leitlinien reflektiert, ist die OCT eine <u>unverzichtbare</u> Untersuchung in der Diagnostik und Steuerung der IVOM-Behandlung, weil sie als nicht-invasives Verfahren Informationen liefert, die einerseits mittels keines anderen Verfahrens gewonnen werden können, andererseits aber relevante Parameter für die individuelle Beurteilung der Behandlungsnotwendigkeit und Prognose eines Patienten liefern.</p> <p>Im Rahmen der IVOM-Diagnostik ermöglicht die SD-OCT</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine präzise Diagnostik der vorliegenden Krankheitsentität und differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Makulaerkrankungen - die Erkennung von Begleitpathologien - eine Prognoseabschätzung <p>In der Steuerung der IVOM-Behandlung bietet die OCT die Möglichkeit zum Abweichen von festen Behandlungsintervallen. Bisher wurde keine randomisierte Studie publiziert, die den Stellenwert des OCT-Befundes für die Wiederbehandlung randomisiert untersucht. Die Publikationen zu Studien mit einer Bedarfs-abhängigen Wiederbehandlung auf der Basis von OCT und Sehschärfe berichten nur unzureichend über Unterschiede zwischen diesen beiden Faktoren. Eine Nichtunterlegenheit der Bedarfs-abhängigen IVOM-Therapie im Vergleich zu Behandlungsarmen mit fest vorgegebenen, meist monatlichen Wiederbehandlungen wurde nur durch Studien mit OCT gezeigt [19]. Somit müssten ohne OCT erst Studien zur unwahrscheinlichen "non-Inferiority" der allein Visus-gestützten Wiederbehandlung erfolgen, bevor andere Algorithmen als die festen Wiederbehandlungsintervalle nach Fachinformation zur Anwendung kommen dürften.</p> <p>Es bieten sich bei der IVOM-Therapie nur die Optionen des entweder starren monatlichen Behandlungsschemas (- wobei dann auch unklar bleibt, wie nach zwei Jahren weiter verfahren wird -) oder bedarfsabhängiger Wiederbehandlung mit OCT-Befund als wichtigstem Parameter. Durch letztere Variante ergeben sich folgende Vorteile :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reduktion des Behandlungsaufwands (weniger OPs, weniger Medikamentenkosten, weniger Untersuchungstermine, weniger Fahrtzeit zum meist weiter entfernten Ophthalmochirurgen) - Reduktion des Endophthalmitis-Risikos durch geringere Anzahl an IVOM - Bessere Prüfbarkeit in definierten Abständen, ob ein Abbruch der Behandlung oder ein Wechsel auf ein anderes Präparat indiziert ist <p>Außerdem ermöglicht die Implementierung von OCT-Untersuchungen Voraussetzungen für eine sinnvolle Qualitätssicherung.</p> <p>Studien mit einer Wiederbehandlung v.a. auf OCT basierend haben – wenn auch nicht signifikant – tendenziell leicht schlechtere Ergebnisse als mit festen Behandlungsintervallen beschrieben [42]. Ob diese geringen Visusunterschiede für den Patienten im Alltag relevant sind, ist sehr fraglich. Weitere Versorgungsstudien über längere Zeiträume und eine implementierte Qualitätssicherung, dass es mit der Bedarfs-gesteuerten Wiederbehandlung im Vergleich zur fest vorgegebenen Wiederbehandlung nicht zu einer Unterbehandlung kommt, wären sinnvoll.</p>
Schilling	DAS Standardverfahren!! Nicht wegzudenken. Alternativlos!

6. Wie schätzen Sie die diagnostische Genauigkeit der OCT bei Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung bei nAMD und DMÖ ein? Nehmen Sie hier bitte Stellung zu den unterschiedlichen OCT-Verfahren?

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	<p>Bland-Altman-Statistiken und Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit sind meist an Kollektiven gesunder Normalpersonen evaluiert worden [43, 44]. Die Reproduzierbarkeit kann durch begleitende Pathologien wie epiretinale Membranen oder durch eine zwischenzeitliche Kataraktoperation abnehmen [45-47]. Im klinischen Alltag stellen Trübungen der optischen Achse eine mögliche Ursache reduzierter Bildqualität dar.</p> <p>Außerdem muss berücksichtigt werden, dass die absoluten Werte durch eine unterschiedliche Definition der Segmentierungsebene nicht unmittelbar zwischen Geräten unterschiedlicher Hersteller verglichen werden können. Die gemessenen Netzhautdicken zeigen aber zwischen Geräten unterschiedlicher Hersteller eine hochsignifikante Korrelation und können mit festen Formeln angeglichen werden [48-52].</p> <p>Für das DMÖ wurde beschrieben, dass die Netzhautdicke des zentralen Feldes (central subfield thickness) ein repräsentativer Wert für das Ödem mit fovealer Beteiligung darstellt [26, 53]. In prospektiven Studien wurde beobachtet, dass Messfehler und Tagesschwankungen der gemessenen Dicke weniger als 10% ausmachen [54-56]. Somit wird eine Änderung um mindestens 10% als klinisch relevante Größe, z.B. als Ansprechen auf eine Intervention interpretiert.</p> <p>Die exsudative Aktivität bei nAMD äußert sich meist weniger in einer flächigen Verdickung der Netzhaut. Somit rückt das Erkennen und die Fluktuation qualitativer Parameter stärker in den Vordergrund [15, 57, 58].</p> <p>Die SD-OCT Geräte erfüllen die wichtige Voraussetzung, eine Verlaufsuntersuchung an derselben Lokalisation des Augenhintergrunds vorzunehmen.</p> <p>Die höhere Auflösung der SD-OCT im Vergleich mit der TD-OCT führt zu einer besseren Erkennung intraretinaler Zysten (inter-observer Koeffizient SD-OCT: 0.93, TD-OCT: 0.61) [59] und einer größeren Reproduzierbarkeit [23, 60].</p> <p>Beachtet werden muss, dass für quantitative Vergleiche vor allem bei nAMD oft manuelle Korrekturen erforderlich werden können [61]. Dennoch sind auch hier die aktuellen SD-OCT-Geräte früheren Gerätegenerationen in Bezug auf Genauigkeit und Reproduzierbarkeit überlegen. Beim Vergleich mit der Fluoreszenzangiographie ist die SD-OCT gegenüber der TD-OCT vor allem bei Spezifität und negativem prädiktivem Wert besser [62].</p> <p>Die optimale Schnittplanung hängt nicht zuletzt auch von der Ausdehnung und Lokalisation der nAMD-Läsion ab [63]. Für die Detektion wichtiger Informationen ist die Dichte der Messpunkte entscheidend [64]. Der Abstand der einzelnen Schnitte (B-Scan) kann auf bis zu 188µm vergrößert werden, bis ein relevanter Informationsverlust befürchtet werden muss [65].</p> <p>Wichtig ist, dass für die Indikationsstellung sowohl zur Erstbehandlung als auch zur Wiederbehandlung die Ermittlung von Dickenwerten oder anderer Zahlenwerte alleine nicht ausreichend ist und dass immer auch durch einen Augenarzt eine Beurteilung der Morphologie aller Schnitte erfolgen muss.</p>
Schilling	Sehr hoch. Derzeit technisch nicht durch ein anderes Verfahren zu leisten. Auch nicht durch die Fluoreszein-Angiographie!

7. Wie schätzen sie den Nutzen der OCT bei Diagnostik von und Behandlungssteuerung bei nAMD und DMÖ mit Blick auf patientenrelevante Zielgrößen und unter Berücksichtigung des diagnostisch-therapeutischen Pfads (z. B. verschiedene Therapiestrategien) ein?

Einschätzende(r)	Antwort
------------------	---------

OCT – Optische Kohärenztomographie
nAMD – neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
DR – diabetische Retinopathie
IVM – intravitreale Medikamentengabe

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	<p>In den Zulassungsstudien und weiteren Studien wurden bei der nAMD mit einem fixen Injektionsschema über einen bestimmten Studienzeitraum das als „Goldstandard“ anzusehende bestmögliche und für den Patienten relevante Visusergebnis erreicht. Alle anderen Behandlungsstrategien – sowohl eine visusorientierte oder (vor allem) OCT-basierte Wiederbehandlungsstrategie – muß sich hieran messen lassen.</p> <p>Wenn man dies zugrunde legt, ging in allen Studien mit einem funktionellen, visus-basierten individualisierten Wiederbehandlungsschema – hierzu liegen allerdings nur größere prospektive Fallserien vor - nach einem Jahr der mittlere initiale Visusgewinn wieder verloren. Demgegenüber zeigte ein individualisiertes überwiegend mittels OCT-gesteuertes Wiederbehandlungsschema eine statistisch gesehen gleiche Effektivität wie eine Dauerbehandlung (zumindest für den Beobachtungszeitraum von 24 Monaten). Auf Grund der guten Datenlage zum bestmöglichen Nutzen der OCT bei IVOM-Diagnostik und IVOM-Behandlungssteuerung bei nAMD mit Blick auf patientenrelevante funktionelle Zielgrößen wurde über die genannten Fallserien hinaus eine begonnene (s.o.) prospektive Vergleichsstudie nach der Rekrutierung abgebrochen.</p> <p>Hinzu kommt, dass in der klinischen Routine und den entsprechenden Phase-III Studien eine Aktivität der nAMD zumeist an morphologischen Veränderungen schon gesehen wurde, bevor eine Sehverschlechterung auftrat.</p> <p>Die Vergleichsstudien (Bevacizumab vs. Ranibizumab) CATT und IVAN [66, 67] haben feste Behandlungsintervalle mit der bedarfsabhängigen Wiederbehandlung (PRN) verglichen, die vor allem auf der OCT als wichtigster Untersuchung basiert, und weder signifikanten noch klinisch relevanten Unterschied der Sehkraft festgestellt. Dagegen waren mit einer fest vorgegeben Dauerbehandlung signifikant mehr Behandlungen erforderlich. Es traten entsprechend häufiger Infektionen der Augen auf. Diese Infektion im Auge (Endophthalmitis) haben ein hohes Risiko für eine bleibende Sehbehinderung.</p> <p>Auch Therapiestrategien wie „Treat & Extend“ (LUCAS) [68], für die noch keine prospektiven Vergleichsstudien mit festen Wiederbehandlungsschemata publiziert wurden, sehen eine Individualisierung der Wiederbehandlungsintervalle vor allem in Abhängigkeit von der OCT-Untersuchung vor.</p> <p>Trotz dieser grundsätzlichen Bewertung muss festgestellt werden, dass in Folge der variablen Krankheitsausprägung z.B. auf Grund einer dauerhaft hohen Krankheitsaktivität vereinzelt auch im Rahmen einer bedarfsabhängigen Therapie monatliche Behandlungen über Zeiträume von zwei Jahren hinaus resultieren können.</p> <p>In Bezug auf das DMÖ muss in Analogie festgestellt werden, dass mit bedarfsgesteuerter Wiederbehandlung eine geringe Wiederbehandlungsrate in den ersten Jahren erreicht werden konnte, die vor allem im vierten und fünften Jahr der Therapie eine rückläufige Anzahl weiterer IVOM ermöglichte [69].</p>
Schilling	Siehe oben!

8. Welches sind die durch die Methode dargestellten, als behandlungsleitend eingeschätzten krankheitsspezifischen morphologischen Veränderungen bei nAMD und DMÖ?

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	<p>Für die nAMD sind als behandlungsleitend folgende Parameter in der OCT zu nennen [35]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präsenz von subretinaler Flüssigkeit • Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung • Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume • Zunahme einer Pigmentepithelabhebung

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> • Gegenwart vitreomakulärer Traktionen [70] <p>Neben diesen Parametern sind auch Veränderungen zu berücksichtigen, die aufgrund einer starken Vorschädigung oder einer begleitenden Pathologie den Beginn oder die Fortsetzung der Behandlung bei entsprechend starker Ausprägung und Ausdehnung nicht sinnvoll erscheinen lassen [35]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrophie des retinalen Pigmentepithels • Atrophie der äußeren Netzhautschichten • Riß des retinalen Pigmentepithels • Veränderungen der vitreoretinalen Grenzfläche <p>Hinzu kommen als morphologischer Parameter für eine IVOM-Indikation das Neuauftreten einer oder mehrerer Blutungen bei der Funduskopie sowie als funktioneller Parameter eine Verschlechterung des bestkorrigierten Visus.</p> <p>In der Beurteilung des DMÖ sind von Relevanz [39]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer fovealen Beteiligung • Präsenz subretinaler Flüssigkeit • Zunahme intraretinaler Flüssigkeit • Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung • Gegenwart epiretinaler Membranen • Gegenwart vitreomakulärer Traktionen • Grad der Ischämie in der zentralen Makula <p>Auch bei DMÖ gibt es morphologische Parameter, die eine Behandlung – in Abhängigkeit der Ausprägung und Ausdehnung – nicht sinnvoll erscheinen lassen können:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrophie des Pigmentepithels • Atrophie der äußeren Netzhautschichten • Ischämie in der zentralen Makula <p>Hinzu kommen als morphologischer Parameter eine Verschlechterung bei der Funduskopie sowie als funktioneller Parameter eine Verschlechterung des bestkorrigierten Visus.</p>
Schilling	Exakte Darstellung der Anatomie mit Nachweis von subretinaler und intraretinaler Flüssigkeit, Zustand des retinalen Pigmentepithels, Differentialdiagnose zu anderen Erkrankungen. Aderhautpathologie.

9. Welche Parameter und Kriterien müssen bei der OCT-Diagnostik bei Diagnose und Steuerung der IVM-Behandlung geprüft werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	Es müssen vor allem die oben genannten morphologischen qualitativen Veränderungen geprüft werden, wobei bei Folgeuntersuchungen ein Vergleich mit den Schnitten der Voruntersuchung und ggf. auch mehrerer Voruntersuchungen an jeweils der gleichen Lokalisation erforderlich ist. Wichtig ist die Beurteilung nicht nur eines zentralen B-Scans. Generell wird als Mindestanforderung ein Raster von 20° x 20° (entsprechend 6 mm x 6 mm) zentriert auf die Fovea gefordert, wobei alle B-Scans in die Beurteilung miteinbezogen werden.
Schilling	Netzhautanatomie und -pathologie (s.o.) in qualitativer Beurteilung, Festlegung von Flüssigkeitsansammlungen im Rahmen der nAMD und Sdes DMÖ's mit anatomischer, exakter Zuordnung. Genauere Indikationsführung und Verlaufsbeurteilung!

10. Welche methodenspezifischen Risiken sehen Sie bei der OCT und bei OCT-gesteuerten Behandlungskonzepten im Vergleich zu Behandlungskonzepten ohne OCT-Diagnostik?

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	<p>Für die Bewertung einer solchen Methode muss im Vordergrund stehen, dass die Funktion und der individuellen Patientennutzen berücksichtigt werden. Für die Beratung und Entscheidungsfindung stehen somit viele weitere Informationen im Vordergrund, die sich allein an der OCT-Untersuchung nicht ablesen lassen. So ist das Ergebnis des bestkorrigierten Visus, der Funduskopie, ggf. einer Fluoreszenzangiographie und ggf. weiterer Untersuchungen in die Behandlungssteuerung ebenso mit einzubeziehen wie andere medizinische und persönliche Aspekte des Patienten.</p> <p>Angesichts der vorherigen Ausführungen wird deutlich, dass auch mit der OCT-Methode ein Risiko besteht, geringfügige Veränderungen im zeitlichen Verlauf anfangs zu übersehen. Somit können die Befundung und anschließende Diskussion mit dem Patienten zu einer Unterbehandlung führen. Bei der nAMD ist diese noch eher als für das DMÖ mit der Gefahr einer irreversiblen Sehverminderung verbunden. Die Anmerkungen zur eingeschränkten Spezifität erklären, wieso die Bewertung des Befunds und Abklärung möglicher Differentialdiagnosen auch zusammen mit anderen Untersuchungsmethoden erfolgen sollte.</p> <p>Ohne OCT kann seltener erkannt werden, wann eine begonnen Behandlung unterbrochen oder beendet werden kann. Die OCT-Untersuchung bietet somit einen großen Vorteil gegenüber den festen Behandlungsregimen.</p>
Schilling	<p>Keine.</p> <p>Bei Verzicht auf OCT ist die Behandlungssteuerung nur über die Ermittlung der Sehschärfe möglich. Das führt nachweislich zu frühem Verlust der Sehkraft, da die im OCT zu erkennenden pathologischen Veränderungen dem Visusverlust immer vorausgehen und die Behandlung bei Rezidiven immer zu spät einsetzen würde!</p>

C Medizinische Notwendigkeit

11. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (Erstindikation und Differentialdiagnose) und behandlungsspezifische (Folgeindikation, Therapiesteuerung) Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der OCT bei nAMD und DMÖ begründen können. Nehmen Sie hierbei bitte Bezug auf die diagnostischen Alternativen.

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	<p>Der Ausschluss bestimmter relevanter Differentialdiagnosen ist bei der Erstindikation von nAMD und DMÖ allein durch Einsatz der OCT möglich, weil die alternativen Verfahren keine vergleichbaren Informationen liefern (Vermeidung von Überbehandlung, Ressourcenverschwendung, Endophthalmitisrisiko). Die OCT bei der Erstindikation ist eine wichtige Voraussetzung, um bei der Kontrolle nach der ersten IVOM-Serie den Therapieerfolg prüfen zu können.</p> <p>In der Therapiesteuerung ist für die nAMD die Einschätzung des OCT-Befunds entscheidend. Der Einsatz der OCT-Untersuchung ermöglicht es, den Wiederbehandlungsbedarf individuell zu steuern. Die Aktivität der nAMD-Läsion wird in den alternativen Therapieverfahren nur eingeschränkt sichtbar. Letztlich belegen die entsprechenden Daten zu Sensitivität und Spezifität, dass mit der OCT-Untersuchung diagnostisch Lücken und Unsicherheiten der Fluoreszenzangiographie und Funduskopie geschlossen werden können. Die Wiederbehandlung ist für die AMD als chronische Erkrankung von großer Bedeutung, weil die IVOM-Therapie keine Heilung erreichen kann.</p> <p>Eine stabile oder bessere Sehschärfe allein ist für die Therapiesteuerung beider Erkrankungen nicht informativ, weil sich die Funktion unabhängig von der Erkrankungsaktivität entwickeln kann und bei einer IVOM-Behandlung irreversible Schäden eintreten können, wenn erst bei Visusverschlechterung und nicht schon bei den oft früher auftretenden morphologischen Schäden in der OCT behandelt wird. Eine Verlangsamung einer Sehverschlechterung muss vor dem Hintergrund des natürlichen Verlaufs bereits als Behandlungserfolg bewertet werden.</p>
Schilling	<p>Es bestehen keine diagnostischen Alternativen!!</p> <p>Exaktheit der Indikationsstellungen allein vom OCT abhängig!!</p>

D Voraussetzungen zur Anwendung

12. Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Versorgung mittels OCT bei Diagnostik und Steuerung der IVM-Behandlung zu gewährleisten?

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	<p>Strukturqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für die technische Durchführung der Untersuchung sind eine Geräteeinweisung (Medizinprodukte-Betreiberverordnung - MPBetreibV) und eine begleitende Einarbeitung in die Durchführung notwendig. Diese muss umfassen u.a. die technischen Parameter, die Bedienung der Kamera, eine Erläuterung der verschiedenen Softwaremöglichkeiten für Aufnahmeeinstellungen, die Refraktionseinstellungen, die Möglichkeiten für verminderten Einblick auf die Netzhaut, die Auswahl des Sektors oder der Einzelschnitte bei den möglichen Krankheiten und die Möglichkeiten zur Optimierung der Einstellungen bei der Aufnahme. - Die fachliche Qualifizierung des Arztes wird bei dem in der Vereinbarung von QS-Maßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur intravitrealen Medikation

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>menteneingabe (IVOM-QS) geforderten mindestens 4-stündigen Kurs vermittelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Augenarzt muss die Untersuchung durch Assistenzpersonal kontrollieren, wenn er die Durchführung der Aufnahmen delegiert. Er muss die Untersuchungen selbst durchführen können, zumindest in bestimmten schweren Fällen. - Die Vorgaben an die Organisation und Hygiene entsprechen denen anderer Untersuchungsgeräte mit kleiner Auflagefläche (Kinn-/Stirnstütze). - Die räumliche Ausstattung muss die Vorgaben von Datenschutz und Datensicherheit der Bildbefunde berücksichtigen. <p>Prozessqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überprüfung und Zuordnung der Patientenidentität - Wahl des geeigneten, ausreichend großen und richtig platzierten Sektors mit geeigneter Schnittdichte - Bei Folge-OCT Lage des Sektorscans an genau die gleiche Lokalisation - Organisation eines Stichproben-artigen Data-Reviews - Qualitätskontrolle der IVOM-Therapie nach den ständig aktualisierten Regelungen - Möglichkeit zum Datenaustausch zwischen konservativen bzw. vor- bzw. nachbehandelnden Augenärzten und Ophthalmochirurgen <p>Ergebnisqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorstellbar ist, dass die Güte der Bildqualität in Stichproben erfasst wird. Es muss aber berücksichtigt werden, dass diese auch von anderen Faktoren abhängig ist. <p>Möglich wäre eine Implementierung der OCT-Befunde in die Überprüfung der Indikationsstellung im Rahmen der IVOM-QS.</p>
Schilling	<p>Einsatz eines OCT's mit SD-Technologie oder SS-Technologie. Einweisung der Anwender durch Hersteller. Qualitätssicherung durch zertifizierte Kurse als Anwendungsvoraussetzung. Jährliche stichprobenartige Kontrollen der Patientenführung durch unabhängiges Gremium (z.B. bei KV'en). Dies ist aber bereits eingeführt!</p>

E Wirtschaftlichkeit

13. Bitte machen Sie Angaben dazu, wie sich die direkten und indirekten Krankheitskosten der nAMD und des DMÖ ohne und mit OCT-Diagnostik unterscheiden.

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	<p>Um die Auswirkungen der OCT-Diagnostik auf die Krankheitskosten zu illustrieren, werden die beiden Konstellationen der IVOM-Therapie – fixe versus OCT-gesteuerte Wiederbehandlung – verglichen. Hierfür wurde die Kalkulation auf die Indikation nAMD (über 70% der IVOM-Indikationen) begrenzt und ein Zeitraum von 24 Monaten ausgewählt, längere Zeiträume würde die Differenz noch vergrößern:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ohne OCT mit monatlicher IVOM über 24 Monate (entsprechend Ranibizumab -Zulassungsstudien) 2. Mit OCT mit bedarfsorientierter IVOM-Therapie mit 3 initialen IVOM und je 3 weiteren IVOM bei wiederkehrendem/weiter bestehender aktiver CNV gemäß pro-re-nata-Schema (PRN-Schema mit vor allem OCT als Steuerungsparameter). <p><i>Grundsätzlich ist zu beachten, dass die direkten Krankheitskosten nur unter An-</i></p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p><i>nahme des Orientierungspunktwertes angegeben werden können. Die tatsächlich anfallenden Kosten werden je nach Regelleistungsvolumen niedriger ausfallen (dies betrifft die Grundpauschale, die Fundusuntersuchung gem. Ziffer 06333 und die Fluoreszenzangiographie gem. Ziffer 06331). Es sei außerdem anzumerken, dass in vielen Fällen zwei Augenärzte eingebunden werden: einmal der „Haus-Augenarzt“ und ggf. (in ca. 75-80%) ein Operateur, sofern der „Haus-Augenarzt“ die IVOM nicht selbst durchführt. Der „Haus-Augenarzt“ übernimmt in der Regel dann auch die post-operativen Kontrollen.</i></p> <p>1. IVOM-Therapie ohne OCT:</p> <p>Bei einer IVOM-Therapie ohne OCT erfolgen die operativen Medikamenteneingaben mit jeweiligem Abstand von 4 Wochen. Dementsprechend bedarf es 24 IVOM in einem Zeitraum von 24 Monaten. Neben der Operation fallen außerdem die Kosten für die Indikationsstellung, die Untersuchungen im Rahmen der prä- und post-operativen Kontrollen (gem. QS-Richtlinie müssen für die Erstindikationsstellung die Aufnahmen der Fluoreszenzangiographie dokumentiert werden und vor jeder IVOM der bestkorrigierte Visus und der Fundusbefund dokumentiert werden).</p> <p>Die direkten Kosten für die IVOM-Therapie ohne OCT betragen über einen Zeitraum von 24 Monaten bei Verwendung von Lucentis® 35.496,22 € (s. dazu Musterrechnung im Anhang).</p> <p>Das Einsparungspotential bei der Verwendung von Eylea® anstelle von Lucentis® beträgt 3.933,12 €.</p> <p>Die indirekten Kosten sind kaum bezifferbar, beinhalten jedoch folgende (zum Teil optionale) Leistungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transport-/Fahrtkosten für Patienten zu Arztbesuchen und OP (im Rahmen der GKV bei Schwerbehindertenausweis mit Kennzeichen "aG", "Bl", "H", oder Pflegestufe 2 oder 3 gem. SGB XI) • Ggf. Begleitung durch Angehörige, Betreuungspersonen etc. zur OP • Ggf. Begleitung durch Angehörige, Betreuungspersonen etc. zum Kontrolltermin • Ggf. Arbeitsunfähigkeit wegen OP • Ggf. Arbeitsunfähigkeit oder zeitweise Abwesenheit vom Arbeitsplatz wegen Kontrolltermin <p>2. IVOM-Therapie mit OCT</p> <p>Die IVOM-Therapie mit OCT erfolgt gemäß einem Pro-re-nata (PRN)-Schema mit initial 3 IVOM und jeweils nochmals 3 IVOM bei weiterbestehender/erneuter Indikation. Dies entspricht dem PRN-Behandlungsschema gemäß Empfehlungen der Fachgesellschaften bei nAMD [35] (über 70% der IVOM-Indikationen) in Deutschland. OCT-Untersuchungen erfolgen im Rahmen des Schemas monatlich, mit der Ausnahme des Monats der 2. und 3. IVOM innerhalb einer Serie. Mithilfe des durch die OCT-Untersuchung erhobenen morphologischen Befunds, kann die Frequenz der Therapie der Wirksamkeit der IVOM-Therapie angepasst werden.</p> <p>Für dieses Szenario werden einmal die Minimaltherapie (erfolgreiche Therapie bei Erstbehandlungsserie und keine weitere IVOM danach notwendig), ein Durchschnittsfall (IVOM-Häufigkeit gemäß Studienergebnissen), und die Maximaltherapie (bei dauerhaft notwendiger aber wirksamer Therapie mit monatliche Gabe über 24 Monate) angegeben.</p> <p>Die direkten Kosten für die IVOM-Therapie mit OCT betragen über einen Zeitraum von 24 Monaten (s. dazu Musterrechnung im Anhang):</p> <p>a) Minimal: 4.883,48 € zzgl. 12 OCT mit einem Einsparungspotential von 491,64 € bei der Verwendung von Eylea® anstelle von Lucentis®.</p> <p>b) Durchschnittlich: 17.949,33 € zzgl. 16 OCT mit einem Einsparungspotential von 1.966,56 € bei der Verwendung von Eylea® anstelle von Lucentis®.</p>

OCT – Optische Kohärenztomographie
nAMD – neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
DR – diabetische Retinopathie
IVM – intravitreale Medikamentengabe

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>c) Maximal: 35.496,22 € zzgl. 8 OCT mit einem Einsparungspotential von 3.933,12 € bei der Verwendung von Eyelea® anstelle von Lucentis®.</p> <p>Auch bei der maximalen Variante dürften die Kosten entgegen der Kalkulation (mit gering mehr Kosten) im Alltag niedriger als in der Variante ohne OCT sein. Denn durch die OCT-Untersuchung können Abbruchkriterien besser erfasst werden, sodass in einzelnen Fälle eher die Behandlung abgebrochen werden kann, und führt eine bessere Diagnostik eher zu einer sinnvollen Umstellung auf ein anderes Präparat und wegen einer besseren Wirksamkeit zu weniger IVOM.</p> <p>Die indirekten Kosten sind auch hier kaum bezifferbar, beinhalten jedoch die gleichen Leistungen wie beim Szenario ohne OCT, wobei anzumerken sei, dass durchschnittlich entsprechend weniger Transportkosten, Begleitpersoneneinsätze und Arbeitsunfähigkeitszeiten anfallen, wenn weniger IVOM erforderlich sind.</p> <p>Die Folgekosten für die Rate an schweren Infektionen (Endophthalmitisrate ca. 1:3.000 bis 1:4.000) sind in beiden Szenarien noch nicht berücksichtigt [71], wobei diese Kosten in dem 2. Szenario mit OCT niedriger sind wegen der geringeren Zahl der IVOM.</p> <p>Auch beim DMÖ benötigt eine gute und sinnvolle bedarfsabhängige IVOM-Therapie die OCT als obligat erforderliche Voraussetzung, weswegen auch beim DMÖ bei der Betrachtung der Kosten nur der Vergleich von a) ohne OCT mit monatlicher IVOM und b) mit OCT und PRN-IVOM sinnvoll ist. Auf eine analoge Kalkulation für das DMÖ wird verzichtet, da die Ergebnisse sehr ähnlich ausfallen würden und insbesondere das generelle Ergebnis, dass die PRN-Behandlung mit dem OCT-Befund als wichtigstem Kriterium für den durchschnittlichen Patienten deutlich weniger Kosten (bei vergleichbarem funktionellen Ergebnis) verursacht als eine monatliche IVOM-Therapie ohne OCT, sich nicht ändern würde.</p>
Schilling	<p>Die Diagnosezahlen von nAMD und DMÖ werden durch OCT-Anwendung nicht erhöht. Das OCT zeigt die detaillierten anatomischen Veränderungen, die vor und unter der Therapie entscheidend für eine Behandlungsindikation sind! Die Anwendung von OCT zeigt auch klar an, wann die Therapie nicht sinnvoll ist bzw. beendet werden muss. Hierdurch werden Kosten durch unnötige Weiterbehandlung vermieden, die entstehen, weil die Anatomie sich durch kein Alternativverfahren in dieser exakten Form darstellen lässt.</p>

F Ergänzung

14. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Einschätzende(r)	Antwort
DOG, RG, BVA	<p>Die wissenschaftliche Evidenz und medizinische Sorgfaltspflicht erfordern es zwingend, die OCT auch in weiteren Behandlungsindikationen zum Einsatz zu bringen.</p> <p>Ein sehr gutes Beispiel hierfür ist das vitreofoveale Traktionssyndrom, für das die Untergruppe mit einer sinnvollen Behandlungsoption mittels IVOM (Ocriclasmin) allein auf der Basis einer OCT-Untersuchung definiert werden kann [72].</p> <p>Selbstverständlich ermöglicht die OCT auch für Makulaödeme infolge retinaler Venenverschlüsse oder nicht-infektiöser Entzündungen (Uveitis) erst die Dokumentation einer objektiv belegbaren Behandlungsnotwendigkeit. Ebenso eklatant wäre der Verzicht einer OCT-Untersuchung für die CNV infolge pathologischer Myopie, weil hier eine OCT-gesteuerte IVOM-Behandlung mit wenigen Medikamenteneingaben möglich wird.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
Schilling	Das OCT-Verfahren ist ein aus der modernen Medizin und Augenheilkunde nicht wegzudenkendes Verfahren! Es hat zu einem Paradigmenwechsel in vielen Bereichen geführt und ist unverzichtbar in der modernen Therapie von nAMD und DMÖ!

III Anhang DOG, RG, BVA

Direkte Kosten ohne OCT					
<i>Behandlungskosten</i>					
EBM-Ziffer	Kommentar	Häufigkeit	Wahrscheinlichkeit	Kosten (Orient.-PW)	Summe
06212	Patienten, die von einer AMD betroffen sind, sind i.d.R. älter als 60 Jahre, sodass fast immer die Grundpauschale für Patienten über 60 Jahre anfällt	8	100,00%	15,41 €	123,28 €
06212 bei Operateur	Wird der Patient von einem nicht-operierenden Augenarzt überwiesen, so rechnet der Operateur die Grundpauschale ebenfalls ab. Es sind ca. 20% der Augenärzte für die Erbringung der IVOM zugelassen.	8	80,00%	15,41 €	98,62 €
06220*	Die Pauschale für die fachärztliche Grundversorgung fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn der Patient nicht beim Haus-Augenarzt behandelt wird und auch die Fluoreszenzangiographie durch den Operateur erbracht wird	8	80,00%	2,16 €	13,82 €
06222*	Der Zuschlag für die Pauschale für die fachärztliche Grundversorgung fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn der Patient nicht beim Haus-Augenarzt behandelt wird und auch die Fluoreszenzangiographie durch den Operateur erbracht wird	8	80,00%	0,62 €	3,97 €
06225*	Die Strukturpauschale fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn die IVOM nicht durch den "Haus-Augenarzt" erbracht wird	8	80,00%	11,40 €	72,96 €
06333	Untersuchung des hinteren Augenabschnitts (Fundus) bei erweiterter Pupille (verpflichtend gem. QS-Richtlinie), vor und nach der IVOM	48	100,00%	5,24 €	251,52 €
06331	Fluoreszenzangiographie (verpflichtend gem. QS-Richtlinie), fällt ggf. mehrfach, durchschnittl. 2 Mal in 24 Monaten an (Erst-Indikationsstellung und ggf. weitere Abklärung)	2	100,00%	44,89 €	89,78 €
31371 / 31372	IVOM rechtes oder linkes Auge	24	100,00%	166,20 €	3.988,80 €
31821	eine Anästhesie im Rahmen der IVOM kommt nur äußerst selten vor und darf auch nur in begründeten Einzelfällen vorgenommen und abgerechnet werden	24	0,01%	99,53 €	0,24 €
31502	eine post-operative Überwachung nach einer IVOM kommt nur manchmal vor in begründeten Einzelfällen	24	5,00%	26,50 €	31,80 €
31716	post-operative Kontrolle durch "Haus-Augenarzt" (Nicht-Operateur)	24	80,00%	22,50 €	432,00 €
31717	post-operative Kontrolle durch Operateur	24	20,00%	16,33 €	78,38 €
Summe Behandlungskosten zzgl. Medikamente					5.185,18 €
<i>Medikamentenkosten</i>					
Medikament Lucentis®	Für die Behandlung der nAMD und des DMÖ sind derzeit die VEGF-Hemmer-Präparate Lucentis®, Eylea® und Macugen® zugelassen. Macugen findet keine Anwendung mehr.	24	100,00%	1.262,96 €	30.311,04 €
Medikament Eylea®	Für die Behandlung der nAMD und des DMÖ sind derzeit die VEGF-Hemmer-Präparate Lucentis®, Eylea® und Macugen® zugelassen. Macugen findet keine Anwendung mehr.	24	100,00%	1.099,08 €	26.377,92 €
Einspar-Potential Eylea® ggü. Lucentis®					3.933,12 €

Direkte Kosten mit OCT - best case (Minimaltherapie)

<i>Behandlungskosten</i>					
EBM-Ziffer	Kommentar	Häufigkeit	Wahrscheinlichkeit	Kosten (Orient.-PW)	Summe
06212	Patienten, die von einer AMD betroffen sind, sind i.d.R. älter als 60 Jahre, sodass fast immer die Grundpauschale für Patienten über 60 Jahre anfällt	8	100,00%	15,41 €	123,28 €
06212 bei Operateur	Wird der Patient von einem nicht-operierenden Augenarzt überwiesen, so rechnet der Operateur die Grundpauschale ebenfalls ab. Es sind ca. 20% der Augenärzte für die Erbringung der IVOM zugelassen.	8	80,00%	15,41 €	98,62 €
06220*	Die Pauschale für die fachärztliche Grundversorgung fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn der Patient nicht beim Haus-Augenarzt behandelt wird und auch die Fluoreszenzangiographie durch den Operateur erbracht wird	8	80,00%	2,16 €	13,82 €
06222*	Der Zuschlag für die Pauschale für die fachärztliche Grundversorgung fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn der Patient nicht beim Haus-Augenarzt behandelt wird und auch die Fluoreszenzangiographie durch den Operateur erbracht wird	8	80,00%	0,62 €	3,97 €
06225*	Die Strukturpauschale fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn die IVOM nicht durch den "Haus-Augenarzt" erbracht wird	8	80,00%	11,40 €	72,96 €
06333	Untersuchung des hinteren Augenabschnitts (Fundus) bei erweiterter Pupille (verpflichtend gem. QS-Richtlinie), vor und nach der IVOM, bzw. bei Kontrolle Fluoreszenzangiographie (verpflichtend gem. QS-Richtlinie), fällt ggf. mehrfach, durchschnittl. 2 Mal in 24 Monaten an (Erst-Indikationsstellung und ggf. weitere Abklärung)	24	100,00%	5,24 €	125,76 €
06331		2	100,00%	44,89 €	89,78 €
31371 / 31372	IVOM rechtes oder linkes Auge	3	100,00%	166,20 €	498,60 €
31821	eine Anästhesie im Rahmen der IVOM kommt nur äußerst selten vor und darf auch nur in begründeten Einzelfällen vorgenommen und abgerechnet werden	3	0,01%	99,53 €	0,03 €
31502	eine post-operative Überwachung nach einer IVOM kommt nur manchmal vor in begründeten Einzelfällen	3	5,00%	26,50 €	3,98 €
31716	post-operative Kontrolle durch "Haus-Augenarzt" (Nicht-Operateur)	3	80,00%	22,50 €	54,00 €
31717	post-operative Kontrolle durch Operateur	3	20,00%	16,33 €	9,80 €
06334/ 06335	Betreuungspauschale (frühestens 6 Wochen nach letzter IVOM, max. alle 4 Wochen und max. 12 Monate nach letzter IVOM, max. 6 Mal)	6	100,00%	10,13 €	60,78 €
Summe Behandlungskosten Medikamente und zzgl. OCT-Leistung *12					1.094,60 €
<i>Medikamentenkosten</i>					
Medikament Lucentis®	Für die Behandlung der nAMD und des DMÖ sind derzeit die VEGF-Hemmer-Präparate Lucentis®, Eylea® und Macugen® zugelassen. Macugen findet keine Anwendung mehr.	3	100,00%	1.262,96 €	3.788,88 €
Medikament Eylea®	Für die Behandlung der nAMD und des DMÖ sind derzeit die VEGF-Hemmer-Präparate Lucentis®, Eylea® und Macugen® zugelassen. Macugen findet keine Anwendung mehr.	3	100,00%	1.099,08 €	3.297,24 €
Einspar-Potential Eylea® ggü. Lucentis®					491,64 €

Direkte Kosten mit OCT - Durchschnittsfall (gem. Studien IVAN, CATT, HARBOR)

<i>Behandlungskosten</i>					
EBM-Ziffer	Kommentar	Häufigkeit	Wahrscheinlichkeit	Kosten (Orient.-PW)	Summe
06212	Patienten, die von einer AMD betroffen sind, sind i.d.R. älter als 60 Jahre, sodass fast immer die Grundpauschale für Patienten über 60 Jahre anfällt	8	100,00%	15,41 €	123,28 €
06212 bei Operateur	Wird der Patient von einem nicht-operierenden Augenarzt überwiesen, so rechnet der Operateur die Grundpauschale ebenfalls ab. Es sind ca. 20% der Augenärzte für die Erbringung der IVOM zugelassen.	8	80,00%	15,41 €	98,62 €
06220*	Die Pauschale für die fachärztliche Grundversorgung fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn der Patient nicht beim Haus-Augenarzt behandelt wird und auch die Fluoreszenzangiographie durch den Operateur erbracht wird	8	80,00%	2,16 €	13,82 €
06222*	Der Zuschlag für die Pauschale für die fachärztliche Grundversorgung fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn der Patient nicht beim Haus-Augenarzt behandelt wird und auch die Fluoreszenzangiographie durch den Operateur erbracht wird	8	80,00%	0,62 €	3,97 €
06225*	Die Strukturpauschale fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn die IVOM nicht durch den "Haus-Augenarzt" erbracht wird	8	80,00%	11,40 €	72,96 €
06333	Untersuchung des hinteren Augenabschnitts (Fundus) bei erweiterter Pupille (verpflichtend gem. QS-Richtlinie), vor und nach der IVOM, bzw. bei Kontrolle Fluoreszenzangiographie (verpflichtend gem. QS-Richtlinie), fällt ggf. mehrfach, durchschnittl. 2 Mal in 24 Monaten an (Erst-Indikationsstellung und ggf. weitere Abklärung)	24	100,00%	5,24 €	125,76 €
06331		2	100,00%	44,89 €	89,78 €
31371 / 31372	IVOM rechtes oder linkes Auge	12	100,00%	166,20 €	1.994,40 €
31821	eine Anästhesie im Rahmen der IVOM kommt nur äußerst selten vor und darf auch nur in begründeten Einzelfällen vorgenommen und abgerechnet werden	12	0,01%	99,53 €	0,12 €
31502	eine post-operative Überwachung nach einer IVOM kommt nur manchmal vor in begründeten Einzelfällen	12	5,00%	26,50 €	15,90 €
31716	post-operative Kontrolle durch "Haus-Augenarzt" (Nicht-Operateur)	12	80,00%	22,50 €	216,00 €
31717	post-operative Kontrolle durch Operateur	12	20,00%	16,33 €	39,19 €
06334/ 06335	Betreuungspauschale (frühestens 6 Wochen nach letzter IVOM, max. alle 4 Wochen und max. 12 Monate nach letzter IVOM, max. 6 Mal)	6	100,00%	10,13 €	60,78 €
Summe Behandlungskosten zzgl. Medikamente und OCT-Leistung *16					2.793,81 €
<i>Medikamentenkosten</i>					
Medikament Lucentis®	Für die Behandlung der nAMD und des DMÖ sind derzeit die VEGF-Hemmer-Präparate Lucentis®, Eylea® und Macugen® zugelassen. Macugen findet keine Anwendung mehr.	12	100,00%	1.262,96 €	15.155,52 €
Medikament Eylea®	Für die Behandlung der nAMD und des DMÖ sind derzeit die VEGF-Hemmer-Präparate Lucentis®, Eylea® und Macugen® zugelassen. Macugen findet keine Anwendung mehr.	12	100,00%	1.099,08 €	13.188,96 €
Einspar-Potential Eylea® ggü. Lucentis®					1.966,56 €

Direkte Kosten mit OCT - worst case (Maximaltherapie)

<i>Behandlungskosten</i>					
EBM-Ziffer	Kommentar	Häufigkeit	Wahrscheinlichkeit	Kosten (Orient.-PW)	Summe
06212	Patienten, die von einer AMD betroffen sind, sind i.d.R. älter als 60 Jahre, sodass fast immer die Grundpauschale für Patienten über 60 Jahre anfällt	8	100,00%	15,41 €	123,28 €
06212 bei Operateur	Wird der Patient von einem nicht-operierenden Augenarzt überwiesen, so rechnet der Operateur die Grundpauschale ebenfalls ab. Es sind ca. 20% der Augenärzte für die Erbringung der IVOM zugelassen.	8	80,00%	15,41 €	98,62 €
06220*	Die Pauschale für die fachärztliche Grundversorgung fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn der Patient nicht beim Haus-Augenarzt behandelt wird und auch die Fluoreszenzangiographie durch den Operateur erbracht wird	8	80,00%	2,16 €	13,82 €
06222*	Der Zuschlag für die Pauschale für die fachärztliche Grundversorgung fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn der Patient nicht beim Haus-Augenarzt behandelt wird und auch die Fluoreszenzangiographie durch den Operateur erbracht wird	8	80,00%	0,62 €	3,97 €
06225*	Die Strukturpauschale fällt nur dann im Behandlungsfall an, wenn die IVOM nicht durch den "Haus-Augenarzt" erbracht wird	8	80,00%	11,40 €	72,96 €
06333	Untersuchung des hinteren Augenabschnitts (Fundus) bei erweiterter Pupille (verpflichtend gem. QS-Richtlinie), vor und nach der IVOM	48	100,00%	5,24 €	251,52 €
06331	Fluoreszenzangiographie (verpflichtend gem. QS-Richtlinie), fällt ggf. mehrfach, durchschnittl. 2 Mal in 24 Monaten an (Erst-Indikationsstellung und ggf. weitere Abklärung)	2	100,00%	44,89 €	89,78 €
31371 / 31372	IVOM rechtes oder linkes Auge	24	100,00%	166,20 €	3.988,80 €
31821	eine Anästhesie im Rahmen der IVOM kommt nur äußerst selten vor und darf auch nur in begründeten Einzelfällen vorgenommen und abgerechnet werden	24	0,01%	99,53 €	0,24 €
31502	eine post-operative Überwachung nach einer IVOM kommt nur manchmal vor in begründeten Einzelfällen	24	5,00%	26,50 €	31,80 €
31716	post-operative Kontrolle durch "Haus-Augenarzt" (Nicht-Operateur)	24	80,00%	22,50 €	432,00 €
31717	post-operative Kontrolle durch Operateur	24	20,00%	16,33 €	78,38 €
Summe Behandlungskosten zzgl. Medikamente und OCT-Leistung *8					5.185,18 €
<i>Medikamentenkosten</i>					
Medikament Lucentis®	Für die Behandlung der nAMD und des DMÖ sind derzeit die VEGF-Hemmer-Präparate Lucentis®, Eylea® und Macugen® zugelassen. Macugen findet keine Anwendung mehr.	24	100,00%	1.262,96 €	30.311,04 €
Medikament Eylea®	Für die Behandlung der nAMD und des DMÖ sind derzeit die VEGF-Hemmer-Präparate Lucentis®, Eylea® und Macugen® zugelassen. Macugen findet keine Anwendung mehr.	24	100,00%	1.099,08 €	26.377,92 €
Einspar-Potential Eylea® ggü. Lucentis®					3.933,12 €

IV Literaturlisten

a. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Finger RP, Bertram B, Wolfram C, Holz FG.
	TI:	Blindness and visual impairment in Germany: a slight fall in prevalence
	SO:	Dtsch Arztebl Int. 2012;109(27-28):484-9
2	AU:	Brown GC, Brown MM, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al.
	TI:	The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis.
	SO:	Trans Am Ophthalmol Soc. 2005;103:173-84
3	AU:	Schrader WF
	TI:	Age-related macular degeneration: a socioeconomic time bomb in our aging society.
	SO:	Ophthalmologe. 2006;103(9):742-8
4	AU:	Augood CA, Vingerling JR, de Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al.
	TI:	Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans: The European Eye Study (EUREYE).
	SO:	Arch Ophthalmol. 2006;124(4):529-35
5	AU:	van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT.
	TI:	The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study.
	SO:	Arch Ophthalmol. 2003 Apr;121(4):519-26.
6	AU:	Keenan TD, Kelly SP, Sallam A, Mohamed Q, Tufail A, Johnston RL (2013)
	TI:	Incidence and baseline clinical characteristics of treated neovascular age-related macular degeneration in a well-defined region of the UK.
	SO:	Br J Ophthalmol 97: 1168-1172
7	AU:	Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).
	TI:	Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2015
	SO:	www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de [cited:24.11.2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000244
8	AU:	Blum M, Kloos C, Müller N, Mandecka A, Berner R, Bertram B, Müller UA.
	TI:	Prävalenz der diabetischen Retinopathie.
	SO:	Ophthalmologe. 2007 Jun;104(6):499-504
9	AU:	Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, et al.
	TI:	Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme.
	SO:	Br J Ophthalmol 2014;98(6):790-5
10	AU:	Raum P, Lamparter J, Ponto KA, et al
	TI:	Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study
	SO:	PLoS One 2015;10(6):e0127188

11	AU:	Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group.
	TI:	Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration.
	SO:	N Engl J Med. 2006 Oct 5;355(14):1419-31
12	AU:	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.
	TI:	The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema.
	SO:	Ophthalmology. 2011;118(4):615-25
13	AU:	Köberlein J, Beifus K, Schaffert C, Finger RP.
	TI:	The economic burden of visual impairment and blindness: a systematic review.
	SO:	BMJ Open. 2013 Nov 7;3(11):e003471
14	AU:	Ferguson LR, Grover S, Dominguez JM 2nd, Balaiya S, Chalam KV.
	TI:	Retinal thickness measurement obtained with spectral domain optical coherence tomography assisted optical biopsy accurately correlates with ex vivo histology.
	SO:	PLoS One. 2014 Oct 31;9(10):e111203
15	AU:	Golbaz I, Ahlers C, Stock G, Schütze C, Schriefl S, Schlanitz F, Simader C, Prünte C, Schmidt-Erfurth UM.
	TI:	Quantification of the therapeutic response of intraretinal, subretinal, and sub-pigment epithelial compartments in exudative AMD during anti-VEGF therapy.
	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52(3):1599-605
16	AU:	Parravano M, Oddone F, Boccassini B, Menchini F, Chiaravalloti A, Schiavone M, Varano M.
	TI:	Reproducibility of macular thickness measurements using Cirrus SD-OCT in neovascular age-related macular degeneration.
	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Sep;51(9):4788-91
17	AU:	Liu X, Shen M, Huang S, Leng L, Zhu D, Lu F.
	TI:	Repeatability and reproducibility of eight macular intra-retinal layer thicknesses determined by an automated segmentation algorithm using two SD-OCT instruments.
	SO:	PLoS One. 2014; 9(2):e87996
18	AU:	Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M.
	TI:	A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study.
	SO:	Am J Ophthalmol. 2009 Jul;148(1):43-58.e1
19	AU:	Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, Rubio RG, Lai P; HARBOR Study Group.
	TI:	Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration.
	SO:	Ophthalmology. 2014 Nov;121(11):2181-92
20	AU:	Joeres S, Tsong JW, Updike PG, Collins AT, Dustin L, Walsh AC, Romano PW, Sadda SR.
	TI:	Reproducibility of quantitative optical coherence tomography subanalysis in neovascular age-related macular degeneration.

	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Sep;48(9):4300-7
21	AU:	McDonald HR, Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus DM; American Academy of Ophthalmology; Ophthalmic Technology Assessment Committee Retina Panel.
	TI:	Laser scanning imaging for macular disease: a report by the American Academy of Ophthalmology.
	SO:	Ophthalmology. 114(6):1221-8 2007
22	AU:	Keane PA, Liakopoulos S, Jivrajka RV, Chang KT, Alasil T, Walsh AC, Sadda SR.
	TI:	Evaluation of optical coherence tomography retinal thickness parameters for use in clinical trials for neovascular age-related macular degeneration.
	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Jul;50(7):3378-85
23	AU:	Folgar FA, Jaffe GJ, Ying GS, Maguire MG, Toth CA;
	TI:	Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Comparison of optical coherence tomography assessments in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials.
	SO:	Ophthalmology. 2014 Oct;121(10):1956-65
24	AU:	Ho J, Sull AC, Vuong LN, Chen Y, Liu J, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS
	TI:	Assessment of artifacts and reproducibility across spectral- and time-domain optical coherence tomography devices.
	SO:	Ophthalmology. 2009 Oct;116(10):1960-70
25	AU:	Sohn EH, Chen JJ, Lee K, Niemeijer M, Sonka M, Abramoff MD
	TI:	Reproducibility of diabetic macular edema estimates from SD-OCT is affected by the choice of image analysis algorithm.
	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Jun 19;54(6):4184-8
26	AU:	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, Bressler NM, Danis RP, Kinyoun JL, Nguyen QD, Bhavsar AR, Gottlieb J, Pieramici DJ, Rauser ME, Apte RS, Lim JI, Miskala PH.
	TI:	Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema.
	SO:	Ophthalmology. 2007; 114(3):525-36
27	AU:	Bolz M, Lammer J, Deak G, Pollreisz A, Mitsch C, Scholda C, Kundi M, Schmidt-Erfurth U; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna.
	TI:	SAVE: a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography.
	SO:	Br J Ophthalmol. 2014 Dec;98(12):1612-7.
28	AU:	Hirano T, Iesato Y, Toriyama Y, Imai A, Murata T.
	TI:	Detection of fovea-threatening diabetic macular edema by optical coherence tomography to maintain good vision by prophylactic treatment.
	SO:	Ophthalmic Res. 2014;52(2):65-73
29	AU:	Medina FJ, Callén CI, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ, Callén MJ, del Valle FG.
	TI:	Use of nonmydriatic spectral-domain optical coherence tomography for diagnosing diabetic macular edema.
	SO:	Am J Ophthalmol. 2012 Mar;153(3):536-543
30	AU:	Bressler NM, Miller KM, Beck RW, Bressler SB, Glassman AR, Kitchens JW, Melia M, Schlossman DK. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

	TI:	Observational study of subclinical diabetic macular edema.
	SO:	Eye (Lond). 2012 Jun;26(6):833-40. doi: 10.1038/eye.2012.53. Epub 2012 Mar 23.
31	AU:	Ha SO, Kim DY, Sohn CH, Lim KS.
	TI:	Anaphylaxis caused by intravenous fluorescein: clinical characteristics and review of literature.
	SO:	Intern Emerg Med. 2014 Apr;9(3):325-30
32	AU:	Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, Sadda SR, Sebag J, Spaide RF, Stalmans P
	TI:	The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole.
	SO:	Ophthalmology. 2013; 120(12):2611-9
33	AU:	Gerding H, Loukopoulos V, Riese J, Hefner L, Timmermann M.
	TI:	Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome.
	SO:	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011 May;249(5):653-62
34	AU:	Ahlers C, Golbaz I, Stock G, Fous A, Kolar S, Prunte C, Schmidt-Erfurth U.
	TI:	Time course of morphologic effects on different retinal compartments after ranibizumab therapy in age-related macular degeneration.
	SO:	Ophthalmology;115(8):e39-46 2008
35	AU:	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
	TI:	Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien, Stand: November 2014
	SO:	online [08.12.2015] abrufbar unter: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf
36	AU:	Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F.
	TI:	Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA).
	SO:	Br J Ophthalmol. 2014;98:1144-67.
37	AU:	American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel.
	TI:	Preferred Practice Pattern® Guidelines Diabetic Retinopathy. Preferred Practice Pattern® Guidelines Age-Related Macular Degeneration.
	SO:	San Francisco, CA. American Academy of Ophthalmology 2015.
38	AU:	Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al.
	TI:	Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema.
	SO:	Ophthalmology. 2014;121(11):2247-54
39	AU:	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
	TI:	Therapie der diabetischen Makulopathie, Stand: April 2013.
	SO:	online [08.12.2015] abrufbar unter: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_DMOE_2014_04.pdf
40	AU:	Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, Greve M, Kozousek V, Lam WC, Maberley DA.
	TI:	Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines

		for the management of diabetic retinopathy.
	SO:	Can J Ophthalmol. 2012 Apr;47(2 Suppl):S1-30, S31-54
41	AU:	Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M.
	TI:	Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy.
	SO:	Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 7;1:CD008081.
42	AU:	Pron G.
	TI:	Optical Coherence Tomography Monitoring Strategies for A-VEGF-Treated Age-Related Macular Degeneration: An Evidence-Based Analysis.
	SO:	Ont Health Technol Assess Ser. 2014 Aug 1;14(10):1-64. eCollection 2014.
43	AU:	Ctori I, Huntjens B.
	TI:	Repeatability of Foveal Measurements Using Spectralis Optical Coherence Tomography Segmentation Software.
	SO:	PLoS One. 2015 Jun 15;10(6):e0129005
44	AU:	Gupta P, Sidhartha E, Tham YC, Chua DK, Liao J, Cheng CY, Aung T, Wong TY, Cheung CY.
	TI:	Determinants of macular thickness using spectral domain optical coherence tomography in healthy eyes: the Singapore Chinese Eye study.
	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Dec 5;54(13):7968-76
45	AU:	Lee HJ, Kim MS, Jo YJ, Kim JY.
	TI:	Thickness of the Macula, Retinal Nerve Fiber Layer, and Ganglion Cell Layer in the Epiretinal Membrane: The Repeatability Study of Optical Coherence Tomography.
	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(8):4554-9
46	AU:	Bambo MP, Garcia-Martin E, Otin S, Sancho E, Fuertes I, Herrero R, Satue M, Pablo L.
	TI:	Influence of cataract surgery on repeatability and measurements of spectral domain optical coherence tomography.
	SO:	Br J Ophthalmol. 2014 Jan;98(1):52-8
47	AU:	Giani A, Cigada M, Choudhry N, Deiro AP, Oldani M, Pellegrini M, Invernizzi A, Duca P, Miller JW, Staurenghi G.
	TI:	Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments.
	SO:	Am J Ophthalmol. 2010 Dec;150(6):815-24
48	AU:	Tan CS, Chan JC, Cheong KX, Ngo WK, Sadda SR.
	TI:	Comparison of retinal thicknesses measured using swept-source and spectral-domain optical coherence tomography devices.
	SO:	Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2015;46(2):172-9
49	AU:	Matlach J, Wagner M, Malzahn U, Göbel W.
	TI:	Repeatability of peripapillary retinal nerve fiber layer and inner retinal thickness among two spectral domain optical coherence tomography devices.
	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Sep 16;55(10):6536-46
50	AU:	Tan CS, Li KZ, Lim TH.
	TI:	Calculating the predicted retinal thickness from spectral domain and time domain optical coherence tomography - comparison of different methods.
	SO:	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(9):1491-9
51	AU:	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Bressler

		SB, Edwards AR, Chalam KV, Bressler NM, Glassman AR, Jaffe GJ, Melia M, Saggau DD, Plous OZ.
	TI:	Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography retinal thickness measurements and conversion to equivalent time-domain metrics in diabetic macular edema.
	SO:	JAMA Ophthalmol. 2014;132(9):1113-22
52	AU:	Chin EK, Sedeeq RW, Li Y, Beckett L, Redenbo E, Chandra K, Park SS.
	TI:	Reproducibility of macular thickness measurement among five OCT instruments: effects of image resolution, image registration, and eye tracking.
	SO:	Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2012 Mar-Apr;43(2):97-108
53	AU:	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, Hartnett E, Ip MS, Kim JE, Kollman C.
	TI:	Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema.
	SO:	Arch Ophthalmol. 2009; 127(3):245-51
54	AU:	Glassman AR, Beck RW, Browning DJ, Danis RP, Kollman C; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Study Group.
	TI:	Comparison of optical coherence tomography in diabetic macular edema, with and without reading center manual grading from a clinical trials perspective
	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Feb;50(2):560-6
55	AU:	Comyn O, Heng LZ, Ikeji F, Bibi K, Hykin PG, Bainbridge JW, Patel PJ.
	TI:	Repeatability of Spectralis OCT measurements of macular thickness and volume in diabetic macular edema.
	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Nov 21;53(12):7754-9
56	AU:	Bressler SB, Edwards AR, Andreoli CM, Edwards PA, Glassman AR, Jaffe GJ, Melia M, Sun JK; for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network/Writing Committee
	TI:	Reproducibility of Optovue RTVue Optical Coherence Tomography Retinal Thickness Measurements and Conversion to Equivalent Zeiss Stratus Metrics in Diabetic Macular Edema.
	SO:	Transl Vis Sci Technol. 2015 Jan 22;4(1):5
57	AU:	Roberts P, Mittermueller TJ, Montuoro A, Sulzbacher F, Munk M, Sacu S, Schmidt-Erfurth U.
	TI:	A quantitative approach to identify morphological features relevant for visual function in ranibizumab therapy of neovascular AMD.
	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55(10):6623-30
58	AU:	Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A.
	TI:	Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography.
	SO:	Surv Ophthalmol. 2012;57(5):389-414.
59	AU:	Knecht PB, Kordic H, Kurz-Levin M, Sturm V, Menke MN.
	TI:	Inter-observer agreement for spectral- and time-domain optical coherence tomography image grading: a prospective study.
	SO:	Int Ophthalmol. 2013 ;33(1):47-52
60	AU:	Cukras C, Wang YD, Meyerle CB, Forooghian F, Chew EY, Wong WT.
	TI:	Optical coherence tomography-based decision making in exudative age-related macular degeneration: comparison of time- vs spectral-domain devices.

	SO:	Eye (Lond). 2010;24(5):775-83
61	AU:	Sadiq MA, Rashid A, Channa R, Hatef E, Do DV, Nguyen QD, Sepah YJ.
	TI:	Reliability and reproducibility of spectral and time domain optical coherence tomography images before and after correction for patients with age-related macular degeneration.
	SO:	Version 2. F1000Res. 2013
62	AU:	Khurana RN, Dupas B, Bressler NM.
	TI:	Agreement of time-domain and spectral-domain optical coherence tomography with fluorescein leakage from choroidal neovascularization.
	SO:	Ophthalmology. 2010; 117(7):1376-80.
63	AU:	Adam MK, Rayess N, Rahimy E, Maguire JI, Hsu J.
	TI:	Radial versus raster spectral-domain optical coherence tomography scan patterns for detection of macular fluid in neovascular age-related macular degeneration
	SO:	Br J Ophthalmol. 2015 Aug 10
64	AU:	Barañano AE, Keane PA, Ruiz-Garcia H, Walsh AC, Sadda SR.
	TI:	Impact of scanning density on spectral domain optical coherence tomography assessments in neovascular age-related macular degeneration.
	SO:	Acta Ophthalmol. 2012 Jun;90(4):e274-80
65	AU:	Sadda SR, Keane PA, Ouyang Y, Updike JF, Walsh AC.
	TI:	Impact of scanning density on measurements from spectral domain optical coherence tomography.
	SO:	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Feb;51(2):1071-8
66	AU:	Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, et al.
	TI:	Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results.
	SO:	Ophthalmology 2012;119:1388-98
67	AU:	IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, et al.
	TI:	Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial.
	SO:	Ophthalmology 2012;119:1399-411.
68	AU:	Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R.
	TI:	Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol.
	SO:	Ophthalmology. 2015 Jan;122(1):146-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.041. Epub 2014 Sep 13.
69	AU:	Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LM, Stone TW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
	TI:	Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results.
	SO:	Ophthalmology. 2015;122(2):375-81
70	AU:	Krishnan R, Arora R, De Salvo G et al.
	TI:	Vitreomacular Traction Affects Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment Outcomes For Exudative Age-Related Macular Degeneration.
	SO:	Retina 2015; 35:1750-1756
71	AU:	Storey P, Dollin M, Rayess N, Pitcher J, Reddy S, Vander J, Hsu J, Garg S;
	TI:	Post-Injection Endophthalmitis Study Team. The effect of prophylactic topical antibiotics on bacterial resistance patterns in endophthalmitis following intravi-

		treal injection.
	SO:	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015; E-Pub
72	AU:	Folk JC, Adelman RA, Flaxel CJ, Hyman L, Pulido JS, Olsen TW.
	TI:	Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Preferred Practice Pattern® Guidelines.
	SO:	Ophthalmology 2015; E-Pub

Antworten des IQWiG auf die Fragen der AG OCT vom 22.06.2017

Frage a)

Nähere Erläuterungen zur gewählten Grenze in der Responderanalyse „Verbesserung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“ im Vergleich zu „ ≥ 10 ETDRS-Buchstaben“, sowie zur Ermittlung der Ergebnisse aufgrund Mittelwert oder Median.

Antwort zu a)

Die Begründung der gewählten Responderanalyse ist aus dem Abschlussbericht Abschnitt A3.3.1.2.1.1 zu entnehmen: Gemäß der Arbeit Koch 2012 sind Responderanalysen mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 5 ETDRS-Buchstaben ohne sichere Relevanz für die Patienten, wohingegen eine Minimal important Difference (MID) von 10 ETDRS-Buchstaben eine konservative Bewertung für die Verbesserung darstellt.

Im Abschlussbericht Version 1.1 wurde die zuvor missverständliche Darstellung in folgenden Abschnitten angepasst:

Abschnitt 4.3.4.1.1.1

„Aus allen 3 RCTs (CATT, IVAN und TREX-AMD) lagen Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe vor. Für die Nutzenbewertung ~~wurden sollten~~ die Ergebnisse zur Responderanalyse mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben herangezogen werden. Allerdings berichtet allein die TREX-AMD-Studie Ergebnisse für diese Responderanalyse. Daher wurden für die metaanalytische Zusammenfassung die Ergebnisse zur Responderanalyse Verbesserung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben berücksichtigt (siehe A3.3.1.2.1.1).“

Abschnitt A3.3.1.2.1.1

„Aus allen 3 RCTs lagen Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe vor. Für die Nutzenbewertung ~~wurden sollten~~ die Ergebnisse zur Responderanalyse mit dem Kriterium Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben herangezogen werden. Diesem Schwellenwert liegt eine Arbeit von Koch 2012 [105] zugrunde.“

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse zum Sehvermögen dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse zum Sehvermögen: Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (Anzahl der ETDRS-Buchstaben)

Studie Zeitpunkt der Erhebung Intervention Vergleich	N	MW (SD)	Intervention versus Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
CATT			
12 Monate, unvorbehandelte nAMD			
CATT Ranibizumab			
OCT-gesteuerte IVOM	285	6,8 (13,1)	k. A.
festes Intervall	284	8,5 (14,1)	
CATT Bevacizumab			
OCT-gesteuerte IVOM	271	5,9 (15,7)	k. A.
festes Intervall	265	8,0 (15,8)	

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse zum Sehvermögen: Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (Anzahl der ETDRS-Buchstaben) (Fortsetzung)

CATT				
24 Monate, unvorbehandelte nAMD				
CATT Ranibizumab				
OCT-gesteuerte IVOM	264	6,7 (14,6)		
festes Intervall	134	8,8 (15,9)		k. A.
CATT Bevacizumab				
OCT-gesteuerte IVOM	251	5,0 (17,9)		
festes Intervall	129	7,8 (15,5)		k. A.
CATT				
12 Monate (Studienmonate 13-24), vorbehandelte nAMD				
CATT Ranibizumab				
OCT-gesteuerte IVOM	130	-1,8 (11,2)		
festes Intervall	134	-0,3 (11,1)		k. A.
CATT Bevacizumab				
OCT-gesteuerte IVOM	122	-3,6 (12,1)		
festes Intervall	129	-0,6 (10,3)		k. A.
IVAN				
12 Monate				
OCT-gesteuerte IVOM	287	5,1 (10,9)		
festes Intervall	276	6,1 (13,8)		k. A.
IVAN				
24 Monate				
OCT-gesteuerte IVOM	264	3,5 (13,1)		-2,00 [-4,46; 0,46];
festes Intervall	261	5,5 (15,3)		k. A.
TREX-AMD				
12 Monate				
OCT-gesteuerte IVOM	40	10,5 (k. A.)		
festes Intervall	20	9,2 (k. A.)		k. A.; 0,60
OCTAVE				
12 Monate				
<i>Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM</i>	154	8,3 (13,53)		
<i>Sehschärfegesteuerte IVOM</i>	151	6,7 (13,48)		k. A.
TREX-DME				
12 Monate				
OCT-basiertes Treat-and-Extend-Schema	52	9,6 (k. A.)		
festes Behandlungsschema	29	8,6 (k. A.)		k. A.
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>				
<i>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; nAMD: neovaskuläre altersbedingter Makuladegeneration; OCT: optische Kohärenztomografie; PRN: pro re nata; SD: Standardabweichung</i>				

Frage b)

Ergänzung der Responderanalyse um Darstellung und Auswertung der Daten zur Verschlechterung der Sehschärfe.

Antwort zu b)

In der folgenden Tabelle sind die Responderanalysen zur Verschlechterung der Sehschärfe dargestellt. Die Ergebnisse widersprechen nicht der Gesamtbewertung des Endpunkts Sehvermögen.

Tabelle 2: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe ≥ 10 / ≥ 15 ETDRS-Buchstaben

Studie Zeitpunkt, Responsekriterium Intervention Vergleich	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention versus Vergleich OR [95 %-KI]; p-Wert
CATT			
12 Monate, ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, unvorbehandelte nAMD			
CATT Ranibizumab			
OCT-gesteuerte IVOM	285	13 (4,6)	k. A.
festes Intervall	284	16 (5,6)	
CATT Bevacizumab			
OCT-gesteuerte IVOM	271	23 (8,5)	k. A.
festes Intervall	265	16 (6,0)	
CATT			
24 Monate, ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, unvorbehandelte nAMD			
CATT Ranibizumab			
OCT-gesteuerte IVOM	264	19 (7,2)	k. A.
festes Intervall	134	9 (6,7)	
CATT Bevacizumab			
OCT-gesteuerte IVOM	251	29 (11,6)	k. A.
festes Intervall	129	10 (7,8)	
CATT			
12 Monate (Studienmonate 13-24), ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, vorbehandelte nAMD			
CATT Ranibizumab			
OCT-gesteuerte IVOM	130	12 (9,2)	k. A.
festes Intervall	134	9 (6,8)	
CATT Bevacizumab			
OCT-gesteuerte IVOM	122	15 (12,4)	k. A.
festes Intervall	129	10 (7,8)	
IVAN			
24 Monate, ≥ 15 ETDRS-Buchstaben			
OCT-gesteuerte IVOM	258	26 (10)	k. A.
festes Intervall	259	20 (8)	

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse zum Sehvermögen: Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe $\geq 10 / \geq 15$ ETDRS-Buchstaben (Fortsetzung)

TREX-AMD			
12 Monate, ≥ 10 ETDRS-Buchstaben			
OCT-gesteuerte IVOM	40	3 (8)	k. A.
festes Intervall	20	0	
OCTAVE			
12 Monate, > 15 ETDRS-Buchstaben			
<i>Sehschärfe + OCT-gesteuerte IVOM</i>	154	8 (5,2) ^a	k. A.
<i>Sehschärfegesteuerte IVOM</i>	151	6 (4,0) ^a	
TREX-DME			
12 Monate, ≥ 10 ETDRS-Buchstaben			
OCT-basiertes TrEx-Schema	52	1 (1,9) ^a	k. A.
festes Behandlungsschema	29	0	
OZDRY			
12 Monate, > 15 ETDRS-Buchstaben			
OCT-basiertes PRN-Schema	48	4 (8)	1,76 [0,46; 6,76]; k. A.
festes Behandlungsschema	49	7 (14)	
a: eigene Berechnung			
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; nAMD: neovaskuläre altersbedingter Makuladegeneration; OCT: optische Kohärenztomografie; OR: Odds Ratio, PRN: pro re nata; TrEx: Treat-and-Extend			

Frage c)

Lassen sich aus der CATT-Studie Schlussfolgerungen ziehen in Bezug auf die Fragestellung einer Nicht-Unterlegenheit der Methode OCT?

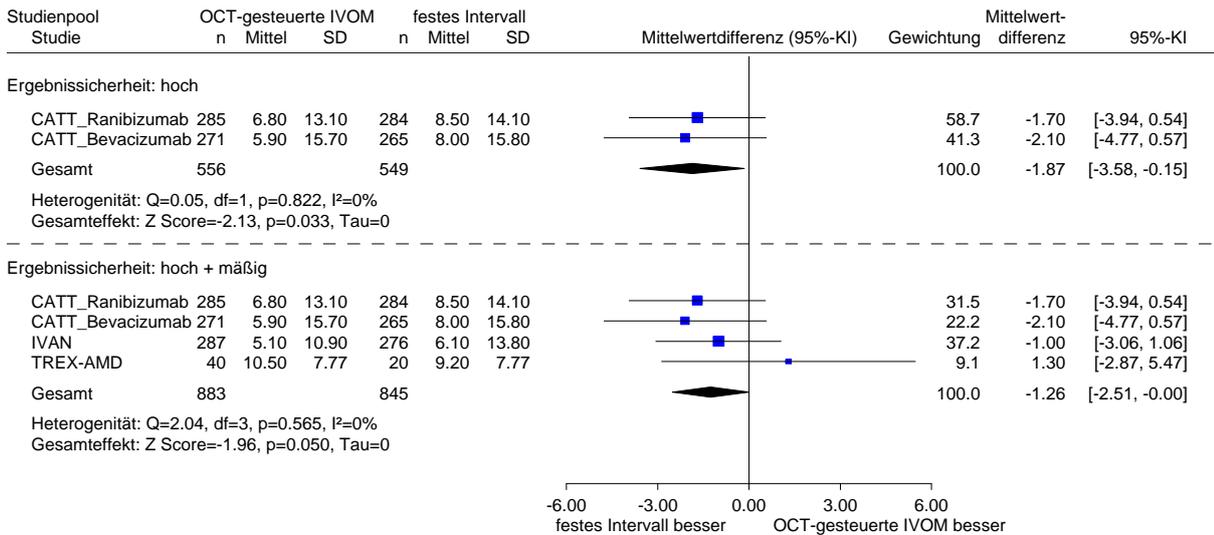
Antwort zu c)

Für den Endpunkt Sehschärfe für die Fragestellung Vergleich OCT-gesteuerte IVOM versus monatliche Behandlung bei Patienten mit nAMD wurde basierend auf den Mittelwertdifferenzen eine Metaanalyse entsprechend der Methodik des Abschlussberichts D15-01 berechnet. Dabei wurden neben der CATT-Studie auch die Ergebnisse von IVAN und TREX-AMD einbezogen. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entspricht der Bewertung des Abschlussberichts.

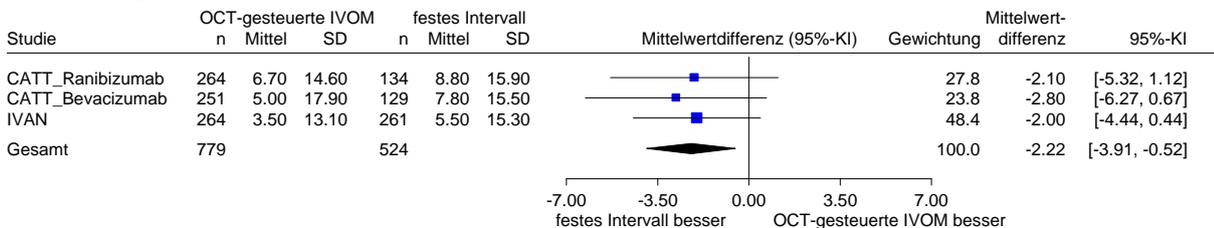
Als Nichtunterlegenheitsschwelle wurde in der CATT-Studie als Schwellenwert eine Differenz von 5 Buchstaben gewählt. Folgt man dieser Wahl, so zeigt sich für die beiden betrachteten Zeitpunkte, bzw. beiden Patientenkollektive ein Effekt, der unterhalb der Nichtunterlegenheitsschwelle liegt. Allerdings sind auch andere Schwellenwerte denkbar. Für einen Schwellenwert von 3 könnte hier keine Nichtunterlegenheit gezeigt werden. Die Wahl des Schwellenwertes durch die CATT-Studie oder andere mögliche Schwellenwerte wurde nicht untersucht.

Grundsätzlich gilt zu beachten, dass die im Abschlussbericht herangezogenen Responderanalysen gegenüber den hier verwendeten Mittelwertdifferenzen aussagekräftiger sind. Im Rahmen der Betrachtung der Nicht-Unterlegenheitsfragestellung erfolgte keine Relevanzbewertung.

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall
 Sehschärfe, 12 Monate
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

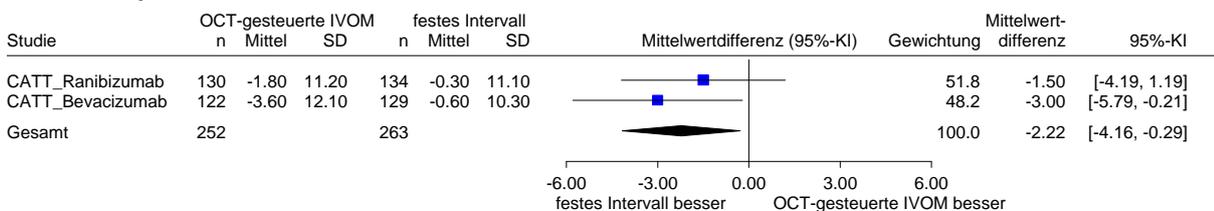


OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall
 Sehschärfe, 24 Monate
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.14$, $df=2$, $p=0.931$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.56, $p=0.010$, $\tau=0$

OCT-gesteuerte IVOM vs. festes Intervall
 Sehschärfe, 12 Mo, Beginn des Behandlungsschemas nach 1 Jahr
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.58$, $df=1$, $p=0.448$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.25, $p=0.024$, $\tau=0$

Frage d)

Können Aussagen getroffen werden dazu, inwieweit die Studienergebnisse beeinflusst werden durch die Vermischung von Daten aus Time-Domain OCT und Spectral-Domain OCT? Welches technische Verfahren wurde bei der CATT-Studie eingesetzt? Zusatzfrage: Ist das technische Verfahren endpunktrelevant, gibt es Unterschiede in der Reliabilität?

Antwort zu d)

Die in den Studien verwendeten OCT-Verfahren können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 3: Verwendete OCT-Varianten in den Studien

Studie	OCT-Variante
CATT	TD/SD-OCT ^a
IVAN	TD-OCT
TREX-AMD	SD-OCT
TREX-DME	SD-OCT
OCTAVE	SD-OCT
OZDRY	SD-OCT

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Während des ersten Jahres erfolgte die Untersuchung ausschließlich mit der TD-OCT. Während des zweiten Jahres wurde bei 22,6 % der Patienten die SD-OCT verwendet.
OCT: optische Kohärenztomografie; SD: Spectral-Domain; TD: Time-Domain

Angaben zur Vermischung von Daten aus Time-Domain OCT und Spectral-Domain OCT und Unterscheide in der Reliabilität ließen sich nur teilweise aus den gesichteten Publikation (siehe dazu Abschlussbericht A6 Studienlisten) zu CATT, aber nicht zu IVAN entnehmen:

CATT

[Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119\(7\): 1388-1398.](#)

„OCT scans during year 1 were performed with time domain OCT. Spectral domain OCT was used for 22.6% of scans during year 2.“

„Treatment decisions by ophthalmologists in year 2 were consistent with the identification of fluid on OCT scans by the reading center for 3337 (68.5%) of 4872 examinations in the ranibizumab-as-needed groups and 3190 (69.6%) of 4583 examinations in the bevacizumabas-needed groups. Ninety-five percent of inconsistencies were instances of missed treatments; i.e., the OCT reading center detected fluid and the patient was not treated. The proportions consistent on spectral domain OCT scans (1442 {70.1%} of 2058) and on time domain OCT scans (5085 {68.7%} of 7397) were similar (p=0.22).“

„Despite the adoption of spectral domain OCT in year 2 with its greater precision in assessing fluid, there was no increase in the agreement between ophthalmologist and reading center on when treatment was required.“

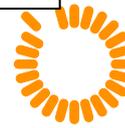
[Toth CA, Decroos FC, Ying GS, Stinnett SS, Heydary CS, Burns R et al. Identification of Fluid on Optical Coherence Tomography by Treating Ophthalmologists Versus a Reading Center in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Retina* 2015; 35\(7\): 1303-1314.](#)

Die Ergebnisse dieser Publikation wurden im Kapitel 5 (Einordnung des Arbeitsergebnisses) des Abschlussberichts schon diskutiert. Es wird nur die Übereinstimmung im ersten Jahr untersucht. Da im ersten Jahr allein die TD-OCT zum Einsatz kam, wird in der Publikation nichts zu den Unterschieden zwischen TD-OCT oder SD-OCT berichtet. Die Publikation von Martin 2012 (siehe oben) enthält dazu einen Satz.

IVAN

Zur Reliabilität oder diagnostischen Güte wurde in den vorliegenden Publikationen nichts berichtet.

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 Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ 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 S. 1523) vom 09.03.2006, zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. 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“

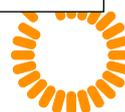
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



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 Beschlussdatum

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	15
2.4	Bewertung des Potenzials.....	17
2.5	Bewertung der Wirtschaftlichkeit	18
2.6	Würdigung der Stellungnahmen.....	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
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

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.

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)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 auf. 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 Foveabeteiligung⁹.

2.1.1 Diagnostik

Die Diagnostik und Indikationsstellung bei der nAMD⁹ und dem DMÖ¹⁰ 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 Standardmethode für die Erstdiagnose der nAMD^{11,12}, in der Leitlinie zur DMÖ findet neben der FAG und anderen Untersuchungsmethoden auch die OCT Erwähnung¹³. 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

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-001bl_S3_Netzhautkomplikationen_Typ-2-Diabetes_2015-09.pdf.

9 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.

10 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

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 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.

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

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 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 eingesetzt¹⁴.

VEGF-Inhibitoren sind seit etwa dem Jahr 2006 der bedeutendste Ansatzpunkt in der Behandlung der nAMD^{11, 15, 16, 17, 18} und des DMÖ mit fovealer Beteiligung⁴. VEGF-Inhibitoren hemmen die krankhafte Gefäßneubildung¹⁹ und kommen bei der Behandlung der nAMD und des DMÖ zur Anwendung. Die Therapie mit VEGF-Inhibitoren kann kontinuierlich oder bedarfsabhängig durchgeführt werden^{9,10}. Innerhalb des kontinuierlichen Behandlungsschemas erhält der Patient in fixen Abständen (in der Regel in monatlichen Intervallen) eine Injektion^{20,21,22}. 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^{8,9} 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 prüfen²³.

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

15 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.

16 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.

17 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.

18 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>.

19 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.

20 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.

21 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.

22 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.

23 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>.

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 Aufnahmen²⁴, 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^{11, 25, 26}. 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^{25,15}. 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 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

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

25 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.

26 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.

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 variablen²⁷, 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:

27 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 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 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:

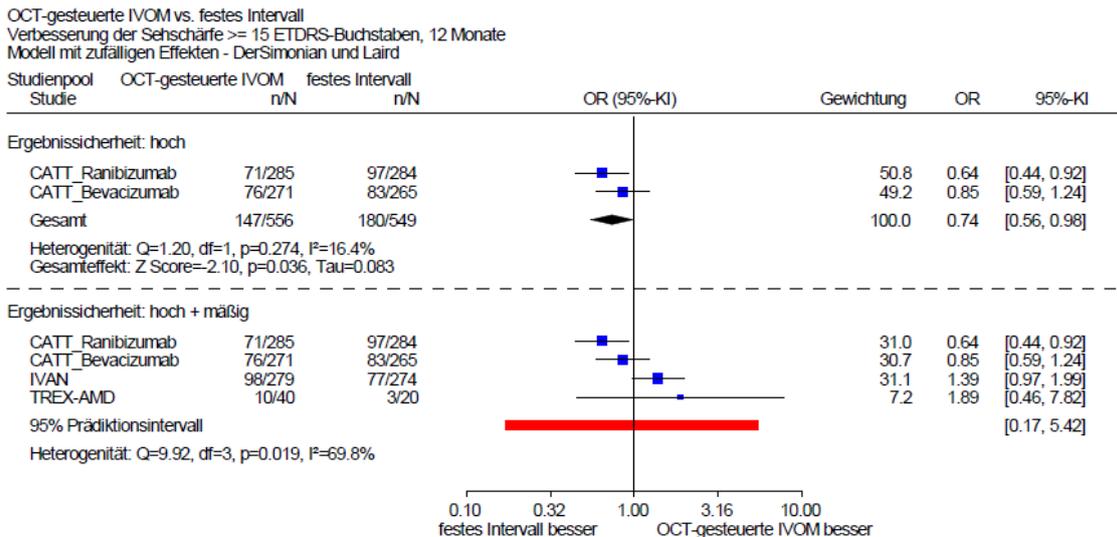


Abbildung 2: OCT-gesteuerte Anwendung vs. Anwendung der VEGF-Inhibitoren-Injektion in einem festen Intervall bei unvorbehandelten Patienten mit nAMD (Ergebnisse nach 12 Monaten, Verbesserung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (Quelle: IQWiG-Abschlussbericht, Abbildung 3, S. 79)

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). 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 bewertet²⁸.

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. 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

²⁸ 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.

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 bessern 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 ausfällt²⁹, 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.

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 (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 Auswertung³⁰ 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]³¹ 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

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

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

31 Jeweils 95%-Konfidenzintervalle in eckigen Klammern

"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-Buchstaben¹⁹, 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 substanzielle 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 Tierversuchsstudien, unkontrollierten Studien und explorativen post-hoc-Analysen u. a. auch der eingeschlossenen CATT-Studie^{32,33}. 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)³³. Insgesamt wird aus den vorliegenden Ergebnissen in der aktuellen Literatur die Forschungsfrage abgeleitet, ob die bisher verwendeten Kriterien zur Injektionstherapie generell einer Veränderung bedürfen³². 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 Definition³⁴ 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 Visus-

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

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

34 "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)

verschlechterung 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 ausgleichen³⁵. 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 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 Injektionen³⁶) und kann durch die Einhaltung empfohlener adäquater Hygienemaßnahmen³⁷ 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-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.

Arzneimittetherapien 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 kann³⁸. 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

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

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

37 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])

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

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 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 schwerwiegende 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 der 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 wird³⁹. 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 Injektionshäufigkeit⁴⁰.

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^{19,41}.

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-Zulassungs-

39 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.

40 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

41 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.

dokumentation für das zuerst zugelassene Lucentis® (Ranibizumab)⁴² 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 sind⁴³, wobei auch ein "Treat-and-Extend"-Schema diskutiert wird.

In der EMA-Zulassungsdokumentation für das später zugelassene Eylea/Aflibercept³⁸ (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."⁴⁴

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 entbehrlich, da ein festes Anwendungsschema vorgesehen ist⁴⁵. 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)⁴⁶. 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^{47,48}.

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.

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

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

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

45 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]

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

47 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);

48 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.

2.4 Bewertung des Potenzials

Ist der Nutzen einer Methode noch⁴⁹ 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 SGB V 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 Potenzials⁵⁰ impliziert eine spezifische zeitliche 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 vorläufig⁵¹ 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.

49 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.

50 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.

51 Es ist weder zu erkennenbar 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.

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

Wird nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens formuliert

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 (DR) 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 (DR) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
26.03.2015	UA MB	Einrichtung und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
29.10.2015	UA MB	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)
02.11.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
29.10.2015	UA MB	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 VerFO
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

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
TT.MM.JJJJ	UA MB	Abschluss der sektorenübergreifenden und damit einheitlichen Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit (gemäß 2. Kapitel § 7 Abs. 1 lit. a) i.V.m. § 8 Abs. 1 lit. a) und lit. b) VerfO)
TT.MM.JJJJ	UA MB	Beratung der Ergebnisse der AG auf Basis der Berichte zu sektorenübergreifenden und damit einheitlichen Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit und die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext (gemäß 2. Kapitel § 7 Abs. 1 lit. a) VerfO) sowie der Entscheidungsgrundlagen (gemäß 2. Kapitel § 12 VerfO) und Gesamtbewertung im Versorgungskontext (gemäß 2. Kapitel §§ 7 Abs. 3, 13 VerfO)
TT.MM.JJJJ	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerfO) / zur Umsetzung von weiteren gesetzlichen Beteiligungsrechten über eine Änderung der Richtlinie XY
TT.MM.JJJJ	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
TT.MM.JJJJ	UA MB	<i>Anhörung</i>
TT.MM.JJJJ	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Abschluss der vorbereitenden Beratungen • Beschluss der Beschlussunterlagen (Beschlussentwurf, Tragende Gründe, ZD)
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie XY
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / <i>Auflage</i>
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 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.

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 **Beschlussdatum**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Beschlussentwurf

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

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Anlage I der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom T. Monat JJJJ (BAz AT TT.MM.JJJJ V, zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAz AT TT.MM.JJJJ V), wie folgt zu ändern:

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

„X. 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 (Augenarzt/Augenärztin) 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 Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf 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 Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung.....	4
2.3	Nutzenbewertung.....	4
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	6
2.3.4	Fazit zur Bewertung des Nutzens	18
2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	18
2.5	Bewertung der Wirtschaftlichkeit	20
2.6	Gesamtabwägung.....	20
2.7	Regelungen des Beschlusses	20
3	Würdigung der Stellungnahmen.....	21
4	Bürokratiekostenermittlung	21
5	Verfahrensablauf	21
6	Fazit	21

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 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 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 (Metamorphopsien) oder Ausfällen im Gesichtsfeld (Skotomen) kommen.

¹ Die Textierung entspricht dem Kapitel 1 - Hintergrund des IQWiG-Abschlussberichts ohne die dort aufgeführten Literaturverweise.

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. 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 Foveabeteiligung.

Die Diagnostik und Indikationsstellung bei der nAMD und dem DMÖ 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 Standardmethode für die Erstdiagnose der nAMD. 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 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 (Prore-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.

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.

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 An-

haltspunkte 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 Review² 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“³ aus dem Jahr 2015, der Leitlinie Nr. 20 „Diabetische Retinopathie“⁴ aus dem Jahr 2011 und der Leitlinie Nr. 21 „Altersabhängige Makuladegeneration AMD“⁵ 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 2014⁶, und den evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung der AMD („Preferred Practice Pattern Age-Related Macular Dege-

2 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

3 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.

4 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>.

5 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>.

6 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.

neration“, 2015)⁷ und der DR („Preferred Practice Pattern Diabetic Retinopathy“, 2014)⁸ 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]⁹.

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“¹⁰.

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)¹¹.

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 diabeti-

7 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>.

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

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

10 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.”)

11 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).“)

schen Makulaödem (Expertenkonsens).¹² Die Bedeutung der OCT im Rahmen der Primärdiagnostik wird ebenfalls in den aktuellen EURETINA Guidelines hervorgehoben¹³.

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^{14, 15}.

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.

Die zusätzliche Information wurde in systematischen Reviews zur diagnostischen Güte als Diskrepanz bzw. Mehrwehrt gegenüber der bisherigen Standard-Diagnostik identifiziert¹⁶.

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 früher¹⁷ detektiert werden. Neben der besseren Sensitivität^{18,19} 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 hinsicht-

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

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

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

15 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

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

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

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

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

lich des Erhalts der Sehfähigkeit verbunden sind^{20, 21, 22, 23, 24}. 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 werden²⁵.

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.^{26,27,28}

4. Identifikation und Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen

Die morphologischen Veränderungen der Netzhaut durch eine vitreomakuläre Adhärenz oder Traktion können meist nur mittels OCT erkannt werden²⁹. 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 Kriterien³⁰. So können beispielsweise fortgeschrittene Atrophien der Netzhaut und des Pigmentepithels identifiziert werden, die eine Behandlung im Sinne einer Visusverbesserung wenig aussichtsreich erscheinen lassen³¹.

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 ist³².

-
- 20 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
- 21 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
- 22 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
- 23 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
- 24 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
- 25 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
- 26 NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes Langfassung. 2. Auflage, Version 1. Abschnitt 5.2.3.2 Makulaödem mit Foveabeteiligung. S. 30
- 27 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.
- 28 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.
- 29 Haritoglou C: Diabetische Makulopathie. *Der Ophthalmologe* 2015
- 30 Schmidt-Erfurth. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017
- 31 Stellungnahme von DOG, Retinologische Gesellschaft und BVA, Therapie der diabetischen Makulopathie, April 2013 (http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_DMOE_2014_04.pdf)
- 32 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

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 unverzichtbar³³. 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“).³⁴

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 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" ansieht³⁵, 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

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

34 Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, 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

35 IQWiG Abschlussbericht Abschnitt A3.3.1.2.1.1; S. 77

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 Jahren³⁶).

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“³⁷.

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 (Exper-

36 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

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

tenkonsens)³⁸. 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.“³⁹.

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 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 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^{40,41} der Patienten mit einem längeren Zeitraum der Behand-

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

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

40 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.

lungsnotwendigkeit 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^{42,43,44}. 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)⁴⁵.

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.

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 Entzündung⁴⁶. Zahlen aus dem deutschen Versorgungskontext weisen darauf hin, dass nicht selten mehrere Operationen und eine schlechte Visusprognose mit dem Auftreten einer Endophthalmitis verbunden sind.⁴⁷

41 Statistisches Bundesamt.

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

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

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

44 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

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

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

47 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

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 Monate⁴⁸. 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 GA⁴⁹. 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 OCT⁵⁰. 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 %) ⁵¹, 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 %) ⁵² eine Katarakt-Operation erfolgen musste⁵³.

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 Jahren⁵⁴. 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 Augendrucksteigerung relevant^{55 56}. So führt die Fachinformation zu Eylea aus⁵⁷: „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.“

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

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

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

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

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

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

54 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

55 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

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

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

Das IQWiG fand in den eingeschlossenen Studien keinen Anhaltspunkt für eine erhöhte Rate systemischer Nebenwirkungen. Die beobachteten Spiegel waren in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich⁵⁸; besonders hohe Medikamentenspiegel wurden in der IVAN Studie beobachtet⁵⁹. Im Anschluss an die IVOM werden in der Literatur nachweisbare systemische Medikamentenspiegel über mehrere Tage berichtet⁶⁰. 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 wurde⁶¹. 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 aufgetreten⁶². Es gibt Hinweise aus Meta-Analysen⁶³, 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 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)

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

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

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

61 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

62 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.

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

und die sich laut einer auf patient reported outcomes (PRO) basierten Untersuchung deutlich höher nämlich zwischen 5 und 7 ETDRS Buchstaben befindet⁶⁴. 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.⁶⁵

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.

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 Präpa-

64 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

65 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

ratewechsel 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“*.^{66, 67} 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:

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 waren⁶⁸. 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 summarischen Skalen eingehen. Auch wenn auf Patientenebene randomisiert wurde, so wurde

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

67 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.

68 IQWiG-Bericht Tabellen 16 und 52

die Lebensqualität in den vom IQWiG diskutierten Daten ohne Berücksichtigung des Partnerauges erhoben.^{69, 70, 71, 72, 73, 74}

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 auftritt⁷⁵. Auch im VFQ25 sind viele Skalen sowohl von Visus-assoziierten als auch von IVOM-assoziierten Effekten beeinflusst⁷⁶.
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.⁷⁷ 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^{78,79,80}. Auch wenn die Schmerzen bei einem überwiegenden Teil der Patienten mild bis moderat sind⁸¹, so ist doch eine erhebliche interindividuelle

69 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

70 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

71 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

72 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

73 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

74 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

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

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

77 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

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

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

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

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

Schwankungsbreite zu konstatieren mit Werten bis zu 90 auf der VAS Skala⁸². Zudem sind häufige IVOM mit einer Aggravierung des Problems verbunden⁸³. 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**⁸⁴, 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 berichtet⁸⁵. 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 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

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

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

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

85 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

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-Ergebnissen⁸⁶. 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 gehäuftem Auftreten unerwünschter, teils schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden.

Im Falle einer langfristig 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 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.

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

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 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.

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

Dieses Kapitel wird ergänzt, wenn das Stellungnahmeverfahren abgeschlossen ist.

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	Verfahrensschritt
03.03.2015		Antrag des GKV-SV auf Bewertung der Methode „OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ“ gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V
16.04.2015	Plenum	Der Antrag wird angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet. Der UA Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Bewertung beauftragt.
29.10.2015	UA MB	Erweiterung der Beratungsinhalte um die Therapiesteuerung durch OCT bei intravitreal verabreichten Glukokortikoiden gemäß 2. Kap. § 5 S. 2 VerfO 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
02.11.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens OCT zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD sowie des DMÖ gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger und Veröffentlichung des Fragebogens zur Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
27.04.2017		Abschlussbericht des IQWiG, Version 1.0
07.07.2017		Aktualisierter Abschlussbericht des IQWiG, Version 1.1
04.09.2017	UA MB	Beschluss zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller

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 Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Stellungnahme zur Optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und
Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD)
sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DR)**

Stellungnahme der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)	
21.5.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Dem Beschlußentwurf von KBV, DKG, PatV; Stand: 26.04.2018 wird zugestimmt	Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) stimmt diesem Beschlußentwurf inhaltlich zu.
Der Beschlußentwurf des GKV-SV, Stand 26.04.2018 wird abgelehnt.	<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 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) Empfehlungsgrad B beschrieben als „offene Empfehlung“</p> <p>Empfehlung 3-6 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) 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. Verlaufskontrollen 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</p>

Stellungnahme der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)

21.5.2018

	<p>differentialdiagnostisch besser abgrenzen lassen. Dazu zählen unter anderen die vitreofoveale Traktion, die epiretinale Gliose oder die altersabhängige Makuladegeneration [81; 82] 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]. 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><i>Die mit [] gekennzeichneten Literaturzitate finden Sie im Abschnitt „Literatur“ am Ende der Stellungnahme.</i></p> <p>Hieraus ergeben sich im Einzelnen:</p>
Entwurf GKV-SV, 26.04.2018; 2.1.1. Diagnostik	<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>
Entwurf GKV-SV, 26.04.2018; 2.1.2. Behandlung	<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>Entwurf GKV-SV, 26.04.2018 2.2.2 Bewertung durch den G-BA:</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 differentialdiagnostisch 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. Das Gleiche gilt im Verlauf für - 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.</p>
	<p>Ansonsten ist anzumerken:</p>
<p>Entwurf GKV-SV, 26.04.2018; 2.1.2. Behandlung</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>Entwurf GKV-SV, 26.04.2018; 2.2. Bewertung des medizinischen Nutzens</p>	<p>Die diabetische Retinopathie und damit auch das diabetische Makulaödem sind chronisch-progrediente Erkrankungen mit jahrelangen Verläufen. 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>Entwurf GKV-SV, 26.04.2018; 2.3.3 Diagnostische oder therapeutische Alternativen 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^{19,41}“</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 DRCR.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. 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]

	<ul style="list-style-type: none"> - 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>Entwurf GKV-SV, 26.04.2018: 2.3.3 Diagnostische und therapeutische Alternativen, Absatz 2, Satz 1: Einschub dass die OCT-Diagnostik aufwendig und belastend für den Patienten sei.</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>Entwurf KBV, DKG, PatV; Entwurf GKV-SV, 26.04.2018; 2.1 Medizinischer Hintergrund</p>	<p>„... Bei der nicht proliferativen DR treten Ausstülpungen (Mikroaneurysmen) der Blutgefäße und Blutungen in der Netzhaut auf. ...“</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>

Literatur:

01. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2015. Available from www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de;

Darin zitiert:

NVL 76. Virgili G, Menchini F, Casazza G, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008081 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564068>, DOI: 10.1002/14651858.CD008081.pub3.

NVL 77. Virgili G, Parravano M, Menchini F, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD007419 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342124>, DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub4.

NVL 79. McDonald HR, Williams GA, Scott IU, et al. Laser scanning imaging for macular disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114(6):1221-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466377>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.035.

NVL 80. Folgar FA, Jaffe GJ, Ying GS, et al. Comparison of Optical Coherence Tomography Assessments in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2014;121(10):1956-65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835760>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.020.

NVL 81. Do DV, Cho M, Nguyen QD, et al. The impact of optical coherence tomography on surgical decision making in epiretinal membrane and vitreomacular traction. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:161-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17471336>.

NVL 82. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, et al. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001;131(1):44-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11162978>.

NVL 83. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459215>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031.

NVL 84. RISE and RIDE Research Group, Nguyen QD, Brown DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330964>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.

NVL 85. da Vinci Study Group, Do DV, Nguyen QD, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658-65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537617>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.02.010.

NVL 86. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130(8):972-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22491395>, DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.393.

NVL 87. Guigou S, Hajjar C, Parrat E, et al. Étude rétrospective du traitement par Ozurdex® dans l'oedème maculaire diabétique : MOZART study. *J Fr Ophtalmol* 2014;37(6):480-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24813119>, DOI: 10.1016/j.jfo.2014.03.001.

NVL 88. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907062>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024.

02. Elman, M.J., Ayala, A., Bressler, N.M et al for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2015) Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results *Ophthalmology* Volume 122, (2) 375–381 <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.047>

03. Daien V, Nguyen V, Essex RW et al (2018) Incidence and Outcomes of Infectious and Noninfectious Endophthalmitis after Intravitreal Injections for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 125:66–74. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.005

04. Oakley,C.L., B.J.Vote (2016) Aqueous chlorhexidine (0.1%) is an effective alternative to povidone–iodine for intravitreal injection prophylaxis *Acta Ophthalmologica* 94/8_e808-e809, doi: 10.1111/aos.12981

05. Oakley, C. Allen, P., Hooshmand, J. (2017) Pain and Antisepsis after Ocular Administration of Povidone-Iodine Versus Chlorhexidine . *Retina* 0:1-.3 doi 10.1097/IAE.0000000000001800

06. Oakley,C.L., B.J.Vote (2017) Aqueous chlorhexidine is an effective alternative to povidone–iodine for intravitreal injection prophylaxis, *Acta Ophthalmologica* 95/8:e794. doi: 10.1111/aos.13340

07. Hammes H-P (2018) Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia* 61:29–38. doi: 10.1007/s00125-017-4435-8

08. RübSam A, Parikh S, Fort PE (2018) Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* doi: 10.3390/ijms19040942



**Stellungnahme zur Optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und
Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD)
sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DR)**

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	
20.05.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<u>Beschlussentwurf von KBV, DKG, PatV; Stand: 26.04.2018 wird unterstützt.</u>	Im vorgelegten Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen können die augenärztlichen Fachgesellschaften den Ausführungen zu der Nutzenbewertung und der medizinischen Notwendigkeit inhaltlich zustimmen.
	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]“
<u>Beschlussentwurf des GKV- SV, Stand 26.04.2018 wird abgelehnt.</u>	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““ 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. 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 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. 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]. 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

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

20.05.2018

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.

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.

2.1 Medizinischer Hintergrund
Entwurf KBV, DKG, PatV;
Entwurf GKV-SV, 26.04.2018;

In dem medizinischen Hintergrund, der wohl in großen Teilen aus der Zusammenfassung des IQWiG-Berichts übernommen worden ist, finden sich noch sachliche Fehler:

- *„Für die medikamentöse Behandlung der nAMD und des DMÖ stehen sowohl Antagonisten der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) als auch Kortikosteroidpräparate zur Verfügung.“*

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.

- *„Die FAG gilt dabei als diagnostische Standardmethode für die Erstdiagnose der nAMD.“*

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.

- *„es kann zu Verzerrungen (Metamorphopsien) oder Ausfällen im Gesichtsfeld (Skotomen) kommen“*

Für das Symptom „Metamorphopsie“ (verzerrter Seheindruck) gibt es keinen Plural. Daher sollte im Text jeweils „Metamorphopsien“ durch „Metamorphopsie“ ersetzt werden.

- *„Bei der nicht proliferativen DR treten Ausstülpungen (Mikroaneurysmen) der Blutgefäße und Blutungen in der Netzhaut auf.“*

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>2.1 Medizinischer Hintergrund Entwurf GKV-SV, 26.04.2018;</p>	<p>Das IQWiG ist vom G-BA beauftragt worden, den interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand OCT-gesteuerter Wiederbehandlungsschemata 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>2.1 Medizinischer Hintergrund Entwurf KBV, DKG, PatV; Entwurf GKV-SV, 26.04.2018;</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. 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>2.1.1 Diagnostik Entwurf GKV-SV, 26.04.2018;</p>	<p>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>2.1.2 Behandlung Entwurf GKV-SV, 26.04.2018; Absatz zwei: Der <u>klinisch wichtige Aspekt</u> der Schrankenstörung bei nAMD und vor allem beim DMÖ ist <u>hier nicht ausreichend berücksichtigt</u> worden.</p>	<p>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-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>
<p>2.1.2 Behandlung Entwurf GKV-SV, 26.04.2018; Absatz drei, Satz drei sollte <u>geändert</u> werden in: <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>2.1.2 Behandlung</p>	<p>Der Amsler-Gitter-Selbsttest kann keine augenärztliche Verlaufskontrolle ersetzen. Die wenigen Hinweise auf die Erfassung von Symptomen durch</p>

<p>Entwurf GKV-SV, 26.04.2018; Absatz drei, Satz fünf sollte <u>geändert</u> werden in:</p> <p><i>„Zwischen den Verlaufskontrollen kann der Betroffene zum Beispiel mithilfe des Amsler-Gitter-Tests grob auf einen verzerrten Seheindruck prüfen.“</i></p>	<p>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>Entwurf KBV, DKG, PatV; Stand: 26.04.2018: 2.2, Absatz 2 sollte am Ende durch folgenden Satz <u>ergänzt</u> werden:</p> <p><i>„Für die differentialdiagnostische Beurteilung des 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>2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung Entwurf KBV, DKG, PatV; bzw. 2.1.3 Methode Entwurf GKV-SV vom 26.04.2018;</p> <p><i>In beiden Beschlussvorlagen sollte <u>ergänzt</u> werden, dass der zu fordernde Standard der OCT-Untersuchung auf Spektral-Domain (SD-OCT) oder Swept-Source (SS-OCT) Technologie basieren soll.</i></p>	<p>In der gemeinsamen Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur Qualitätssicherung der OCT [7] wird unter 1. Aufnahmetechnische Qualitätsanforderungen folgendes aufgeführt: „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.“</p>
<p>2.1.3 Methode, Satz 4 Entwurf GKV-SV vom 26.04.2018 sollte <u>geändert</u> werden in:</p> <p><i>„In Deutschland kommt aktuell flächendeckend die SD-OCT zum Einsatz, welche eine technische Weiterentwicklung der nicht mehr empfohlenen TD-OCT darstellt.“</i></p>	<p>Für die Praxis wird die Anwendung der Time-domain-OCT nicht mehr empfohlen (siehe [7]).</p>
<p>2.1.3 Methode, Satz 5 Entwurf GKV-SV vom 26.04.2018</p>	<p>Ziel der Anwendung der OCT im Therapieverlauf ist eine bedarfsgerechte Injektionshäufigkeit zur Stabilisierung oder Verbesserung des</p>

<p>sollte <u>geändert</u> werden in:</p> <p><i>„Ziel der Anwendung der SD-OCT im Therapieverlauf ist eine bedarfsgerechte Injektionshäufigkeit zur Stabilisierung oder Verbesserung des Sehvermögens.“</i></p>	<p>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.</p> <p>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 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>
<p>2.2 Bewertung des medizinischen Nutzens Entwurf GKV-SV, 26.04.2018;</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 Nutzens 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 durch das Protokoll erst ab Monat 3 auswirken. Daher ist das Verzerrungspotential durch den frühen Studienabbruch erheblich. <p>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</p>

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.”

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.

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 detektier- 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 Sehminderung.
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.
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.
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

	<p>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 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>8. 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 einen 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>2.2.2 Bewertung durch den G-BA, Entwurf GKV-SV, 26.04.2018: Frage des Risikos der Infektion nach Injektion (Endophthalmitis): <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 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 Operators, 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>2.2.2 Bewertung durch den G-BA, Entwurf GKV-SV, 26.04.2018: Arzneimittelterapien für die Ergebnisse vorliegen: <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>2.2.2 Bewertung durch den G-BA, Entwurf GKV-SV, 26.04.2018: Zusammenfassung: <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 <u>vor</u> Sichtbarkeit in FAG, Funduskopie und Visusprüfung zu ersetzen sind.</p>
<p>2.3.3 Diagnostische und therapeutische Alternativen, Absatz 2, Satz 1 Entwurf GKV-SV, 26.04.2018: <u>hier sollte der Einschub gestrichen werden</u>, dass die OCT-Diagnostik aufwendig und belastend für den Patienten sei.</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>2.3.3 Diagnostische und therapeutische Alternativen, Absatz 3, Entwurf GKV-SV, 26.04.2018: <i>„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.“</i></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. 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>2.3.3 Diagnostische und therapeutische Alternativen,</p>	<p>In der Fachinformation zu Lucentis und Eylea ist die Möglichkeit einer morphologischen, OCT-basierten Therapiesteuerung der Netzhauterkrankung beschrieben.</p>

<p>Absatz 6,7, Entwurf GKV-SV, 26.04.2018</p>	
<p>2.3.3 Diagnostische und therapeutische Alternativen, Absatz 9, Entwurf GKV-SV, 26.04.2018</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>2.4 Bewertung des Potentials, Entwurf GKV-SV, 26.04.2018</p>	<p>Bei der Bewertung des Potenzials der OCT wird der Nutzen als noch nicht hinreichend belegt dargestellt. Hier liegt ein prinzipielles Problem vor, da der Nutzen der OCT für die morphologische Differential- und Therapieverlaufsdiagnostik 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,</p>

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.

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 Operationen 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. 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.

So ist die Methode auch in der Detektion von Medikamenten-bedingten Nebenwirkungen unverzichtbar: Wenn beispielsweise die Toxizität von Hydroxychloroquin frühstmöglich 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].

Literatur

1. Abdelfattah NS, Hariri A, Al-Sheikh M et al (2018) Topographic Correspondence of Macular Atrophy with Choroidal Neovascularization in Ranibizumab Treated Eyes of the TREX-AMD Trial. *Am J Ophthalmol*. doi: 10.1016/j.ajo.2018.05.008
2. Abdulaziz N, Shah AR, McCune WJ (2018) Hydroxychloroquine: balancing the need to maintain therapeutic levels with ocular safety: an update. *Curr Opin Rheumatol* 30:249–255. doi: 10.1097/BOR.0000000000000500
3. Allahdina AM, Stetson PF, Vitale S et al (2018) Optical Coherence Tomography Minimum Intensity as an Objective Measure for the Detection of Hydroxychloroquine Toxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59:1953–1963. doi: 10.1167/iovs.17-22668
4. Chaikitmongkol V, Khunsongkiet P, Patikulsila D et al (2018) Color Fundus Photography, Optical Coherence Tomography, and Fluorescein Angiography in Diagnosing Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. doi: 10.1016/j.ajo.2018.05.005
5. Cukras C, Huynh N, Vitale S et al (2015) Subjective and objective screening tests for hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 122:356–366. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.056
6. Daien V, Nguyen V, Essex RW et al (2018) Incidence and Outcomes of Infectious and Noninfectious Endophthalmitis after Intravitreal Injections for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 125:66–74. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.005
7. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2017) Qualitätssicherung der optischen Kohärenztomografie für die Diagnostik des Augenhintergrunds: Stellungnahme von BVA, DOG und RG. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 234:1026–1033. doi: 10.1055/s-0043-111075
8. Duker JS, Kaiser PK, Binder S et al (2013) The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 120:2611–2619. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042
9. Hammes H-P (2018) Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia* 61:29–38. doi: 10.1007/s00125-017-4435-8
10. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD et al (2014) Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 121:2181–2192. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.009
11. Lanzetta P, Loewenstein A, Vision Academy Steering Committee (2017) Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:1259–1273. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4
12. Lee JE, Shin JP, Kim HW et al (2017) Efficacy of fixed-dosing aflibercept for treating polypoidal choroidal vasculopathy: 1-year results of the VAULT study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:493–502. doi: 10.1007/s00417-016-3489-5
13. Lommatzsch AP, Bartels S, Heimes B et al (2013) [Endophthalmitis as a serious complication of intravitreal drug delivery]. *Klin Monbl Augenheilkd* 230:1130–1134. doi: 10.1055/s-0033-1350686
14. Nguyen NCI, Fabro F, Ambresin A et al (2018) Factors associated with pain during intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor. *Eye (Lond)*. doi: 10.1038/s41433-018-0126-z
15. Novartis Pharma GmbH Fachinformation JETREA® 0,5 mg/0,2 ml.
16. RübSam A, Parikh S, Fort PE (2018) Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. doi: 10.3390/ijms19040942
17. Soomro T, Talks J, Medscape (2018) The use of optical coherence tomography angiography for detecting choroidal neovascularization, compared to standard multimodal imaging. *Eye (Lond)* 32:661–672. doi: 10.1038/eye.2018.2

18. Windsor MA, Sun SJJ, Frick KD et al (2018) Estimating Public and Patient Savings From Basic Research-A Study of Optical Coherence Tomography in Managing Antiangiogenic Therapy. *Am J Ophthalmol* 185:115–122. doi: 10.1016/j.ajo.2017.09.027
19. Wykoff CC, Flynn HW, Rosenfeld PJ (2011) Prophylaxis for endophthalmitis following intravitreal injection: antisepsis and antibiotics. *Am J Ophthalmol* 152:717-719.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2011.07.002
20. Definitionen — Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. <https://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen>. Zugegriffen: 22. Mai 2018
21. Leitartikel David Sackett — Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. <https://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/leitartikel-sackett>. Zugegriffen: 22. Mai 2018



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V
über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung
der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie
des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ)

Berlin, 25.05.2018

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 27.04.2018 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung – „Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DMÖ)“ – aufgefordert.

Beschlussziel ist eine Entscheidung darüber, ob die oben bezeichnete Leistung unter den Kriterien des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Nach Abschluss der Beratungen im zuständigen Unterausschuss Methodenbewertung liegen hierzu dissente Positionen vor.

Die vorliegenden Beschlussentwürfe berücksichtigen unter anderem die Ergebnisse des im Auftrag des G-BA erstellten Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und die Auswertung der beim G BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen der inhaltlich betroffenen Fachkreise.

Die Bundesärztekammer nimmt zur Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

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).

Wie in den tragenden Gründen ausgeführt wird, mögen die publizierten wissenschaftlichen Erkenntnisse zur optischen Kohärenztomographie im Sinne hochwertiger vergleichender Studien zwar begrenzt sein. Das IQWiG 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.

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.

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.



**Stellungnahme zur Optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und
Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD)
sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie (DR)**

Oculus Optikgeräte GmbH	
25. Mai 2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Entwurf GKV-SV, 26.04.2018	<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>
C-3	<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>
Allgemein	<p>Wir würden uns für Beschlussentwurf KBV,DKG, Pat; Stand:26.04.2018 aussprechen, welche OCT- Diagnostik gestützte Therapieverfahren befürwortet.</p>

Mündliche Anhörung



gemäß 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche
Versorgung (MVV-RL): Optische Kohärenztomographie
(OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovas-
kulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) so-
wie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Re-
tinopathie (DR)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. August 2018
von 11.03 Uhr bis 11.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)**:

Herr Dr. Lemmen

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)**:

Herr Prof. Dr. Holz

Herr Prof. Dr. Hoerauf

Beginn der Anhörung: 11.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung ganz herzlich willkommen zu unserer Anhörung zum Thema „Optische Kohärenztomographie“! Anwesend sind Herr Dr. Lemmen für die Deutsche Diabetes Gesellschaft und Herr Professor Dr. Holz und Herr Professor Dr. Hoerauf für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Herzlich willkommen!

Zu dieser Anhörung ganz kurz ein paar Vorbemerkungen. Wir führen ein Wortprotokoll von dieser Anhörung, sodass ich Sie bitte, wenn Sie sich melden – das ist bei drei Personen alles recht überschaubar –, den Namen zu sagen, damit das für die Protokollantin nachvollziehbar ist. Ich gehe auch davon aus, dass Sie keine Einwände gegen die Erzeugung eines Wortprotokolls haben, sonst würde ich Sie um ein entsprechendes Handzeichen bitten. – Gut, vielen Dank.

Ich habe eben den wohlmeinenden Hinweis erhalten, dass mein Vorgänger – Sie wissen, ich mache das erst seit relativ kurzer Zeit – immer ganz kurz gesagt hat, mit wem Sie es hier zu tun haben. Keine Angst, ich stelle die Personen jetzt nicht namentlich vor. Auf der einen Seite sitzen die Vertreterinnen und Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, hier oben im Wesentlichen die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses und auf der anderen Seite Vertreterinnen und Vertreter des Spitzenverbandes der gesetzlichen Krankenversicherung und die Vertreterinnen und Vertreter der Patientenvertretung.

An dieser Stelle noch der Hinweis: Ich kann Ihnen versichern, dass wir Ihre Stellungnahme intensiv studiert und ausführlich gelesen haben, das wird auch in dem Würdigungsdocument deutlich, sodass wir besonderes Interesse daran haben, ob es seitdem noch neue Aspekte gibt oder Aspekte, von denen Sie denken, dass Sie sie in den Stellungnahmen nicht ausreichend dargestellt haben, die jetzt noch angesprochen werden sollten.

Herr Prof. Dr. Holz (DOG): Die entsprechen dem aktuellen Sachstand.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Wer möchte anfangen? – Herr Professor Holz.

Herr 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 Belastungen, 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.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank. – Ergänzungen von Ihnen?

Herr 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.

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.

Frau Dr. Lelgemann (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?

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 Risiken ein, die man vermeiden kann. Ich denke, auch die neuen Ansätze, die im Moment mit Bro-lucizumab 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.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Nachfragen? – Die Patientenvertretung.

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 flexibles, patientenindividuelles Vorgehen vor.

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?

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?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Professor Holz.

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 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.

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.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Beantwortet das Ihre Frage?

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.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Eine weitere Meldung der Patientenvertretung.

PatV: An Sie alle drei eine Frage. Wie viele der Patienten, die in diesen Indikationen mit OCT behandelt werden, sind Selbstzahler, und bei wie vielen Patienten gibt es Selektivverträge? Haben Sie da eine ungefähre Einschätzung?

Herr Prof. Dr. Holz (DOG): Erfreulicherweise ist das absolute Gros mittlerweile durch Selektivverträge abgedeckt, weil es für Patienten unzumutbar wäre, auf Kosten für diese essenzielle Behandlung 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.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Niedersachsen ist da nicht ganz so gut aufgestellt. Bei uns sind es vielleicht 30 Prozent über Selektivverträge.

Herr Dr. Lemmen (DDG): In Nordrhein-Westfalen werden es etwa 80 Prozent sein, die durch Selektivverträge abgedeckt sind.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Vielleicht ist auch wichtig, wenn wir über die älteren Studien sprechen, dass wir mittlerweile mit der SD-OCT eine qualitativ deutlich verbesserte Darstellung haben. Wenn wir die hochauflösenden OCTs, die heute üblich sind, mit den ersten Stellungnahmen vergleichen, so muss man das ganz anders bewerten. Wir sehen strukturell heute viel mehr als früher. Das ist einfach deutlich besser geworden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Herr Lemmen.

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.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Weitere Kommentare? – Ich hätte aus Interesse noch eine Frage. Es gibt wahrscheinlich – ich bin jetzt bei der feuchten Makuladegeneration – vorwiegend ältere oder alte Menschen mit einem gar nicht so unerheblichem Aufwand und je nach Region auch mit einem erheblichen Problem, zum Augenarzt zu kommen. Es geht jetzt nicht um OCT-Steuerung oder nicht. Mich würde einfach interessieren: Haben Sie Daten darüber, wie viele Injektionen diese Menschen eigentlich im Schnitt überhaupt erhalten?

Herr Prof. Dr. Holz (DOG): Es gibt keine zentralen Erhebungen. In Großbritannien findet das in zentralen Registern statt, in Deutschland nicht. Es gibt regionale Untersuchungen. Therapieadhärenz wurde genannt. Es gibt tatsächlich das Problem in der Fläche – Sie haben es angesprochen –, mit der Entfernung zum Augenarzt und der Terminfindung. Es kommt vor, dass die Therapie dann entweder abgebrochen wird, auch weil jedes Mal Angehörige sich von ihrer Berufstätigkeit freinehmen müssen. Es ist ein Riesenaufwand. Auch das ist ein Argument – um doch auf das OCT zurückzukommen –, denn das OCT ist mittlerweile praktisch flächendeckend bei allen Augenärzten verbreitet, sodass diese Diagnostik wohnortnah stattfinden kann, auch wenn der Behandler vielleicht etwas weiter entfernt ist. Gerade wegen dieser Versorgungssituation: so wenig Behandlung wie möglich, so viel wie nötig, bedarfsgesteuert. Hinzu kommt, die feuchte Makuladegeneration, die Sie ansprechen, ist häufig beidseits. Die Augen sind genetisch identisch ausgestattet. Wenn Sie beidseits behandeln müssen, das dann noch on top rechnen, wenn es nicht am selben Tag stattfinden soll, ist die Minimierung der Zahl der Injektionen mit der spitzen Nadel ein ganz wichtiges Argument, um die Patienten überhaupt bei der Therapie zu halten.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Gut, das war jetzt nicht meine Intention. Ich wollte nur wissen, ob es Zahlen darüber gibt, wie viele Injektionen im Schnitt gegeben werden.

Herr Prof. Dr. Holz (DOG): Wir wissen, im ersten Jahr liegt der Schnitt zwischen sechs und acht Injektionen, im zweiten Jahr geht es etwas zurück. Man hat mittlerweile Langzeitbeobachtungen über fünf bis sieben Jahre. Das sind im Durchschnitt dann drei bis vier Injektionen. Aber das sind Durchschnittswerte. Auch nach sieben Jahren gibt es Patienten, die brauchen immer noch monatlich Injektionen, und es gibt welche, die brauchen nur eine. Es variiert sehr stark.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich sehe keine weiteren Fragen. Wir bedanken uns ganz herzlich bei Ihnen.

(Beifall)

Schluss der Anhörung: 11.25 Uhr