

**Optische Kohärenztomografie
bei neovaskulärer
altersbedingter
Makuladegeneration sowie
beim Makulaödem im
Rahmen der diabetischen
Retinopathie**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag: D15-01
Version: 1.0
Stand: 27.04.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Optische Kohärenztomografie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.11.2015

Interne Auftragsnummer:

D15-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DSMB	Data Safety Monitoring Boards
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 18.11.2016 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 11.11.2016 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 16.12.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts gewürdigt.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Bayer Vital GmbH	Kristian T. Johnson	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Jan-Christoph Tilly	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.	Bernd Bertram	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	Thomas Reinhard	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein
Novartis Pharma GmbH	Lothar Färber	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein
	Stephan Ladenburger	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein
	Silke Ohler	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Eva-Maria Paulus	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Stefan Puka	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Uwe Rose	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Timo Wasmuth	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A2
A.1.1 – Bayer Vital GmbH.....	A2
A.1.2 – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)	A8
A.1.3 – Novartis Pharma GmbH.....	A24

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Bayer Vital GmbH

Autoren:

- Johnson, Kristian T.
- Tilly, Jan-Christoph



**Vorab per E-Mail: berichte@iqwig.de
Per Post**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
– Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan/Amendment zum
Berichtsplan D15-01–
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Stellungnahme zum Vorbericht:

**Auftragsnummer: D15-01 - Optische Kohärenztomografie (OCT) bei
neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration (nAMD) sowie
diabetischer Retinopathie mit Makulaödem (DMÖ)**

In dem zur Stellungnahme vorliegenden Vorbericht zu dem oben
genannten Verfahren, stellt das IQWiG seine Ergebnisse der vorläufigen
Nutzenbewertung der OCT bei der Diagnose und Therapiesteuerung der
nAMD sowie einem DMÖ dar.

In ihrer Stellungnahme möchte die Bayer Vital GmbH (im Folgenden als
Bayer abgekürzt) sich zu folgenden Aspekten äußern:

1. Hintergründe zur Therapie mit Antagonisten der vaskulären
endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren)
2. Festlegung patientenrelevanter Endpunkte
3. Berücksichtigte Studientypen

**1. Hintergründe zur Therapie mit Antagonisten der vaskulären
endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren)**

Als Untersuchungsziel 2 wird der Nutzen der OCT zur
Therapiesteuerung bei intravitrealer operativer Medikamentengabe
(IVOM) mit VEGF-Inhibitoren und Steroiden bewertet. Das IQWiG

14.12.2016

Jan-Christoph Tilly

Bayer Vital GmbH
PH Market Access
Strategy & Operations
Gebäude K 56
51368 Leverkusen
Deutschland

Tel. +49 [REDACTED]
Fax +49 [REDACTED]
Mobil +49 [REDACTED]

[REDACTED]@bayer.com
www.bayervital.de

Geschäftsführer:
Frank Schöning

Vorsitzender des
Aufsichtsrats:
Manfred Vehreschild

Sitz der Gesellschaft:
Leverkusen
Amtsgericht Köln
HRB 49226

unterscheidet bei seiner Bewertung folgende Therapieschemata für die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren:

- Kontinuierlich: fixer Injektionsabstand
- Bedarfsabhängig: nach Initialtherapie Wiederbehandlung in Abhängigkeit von primär morphologischen Kriterien
 - „Pro-re-nata“: Befundabhängige Injektion bei gleichbleibenden Kontrollintervallen
 - „Treat and extend“: Befundabhängige Kontroll- und Injektionsintervalle zum gleichen Zeitpunkt.

Das IQWiG beschreibt das kontinuierliche Injektionsschema als ein fixes „in der Regel in monatlichen Intervallen“ stattfindendes Schema. Zur Begründung referenziert das Institut auf Studien, die ausschließlich mit dem Wirkstoff Ranibizumab durchgeführt wurden. Zur vollständigen Darstellung der Versorgungslage sollte auch auf das zugelassene und im ersten Jahr (nach initial 3 monatlichen Injektionen) in zweimonatlichen Intervallen zur Anwendung kommende Aflibercept erwähnt und auf die entsprechenden Zulassungsstudien referenziert werden (1, 2). Dementsprechend ist die Beschreibung der kontinuierlichen Behandlung mit dem Zusatz „in der Regel in monatlichen Intervallen“ nicht zutreffend.

2. Festlegung patientenrelevanter Endpunkte

Das IQWiG bewertet den Nutzen der OCT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Das IQWiG betrachtet im Rahmen dieses Verfahrens folgende Endpunkte als patientenrelevant:

- Morbidität, insbesondere
 - Sehvermögen (zum Beispiel: Sehschärfe (Fern- und Nahvisus), Kontrastsehen, Gesichtsfeld, Verzerrungen, räumliches Sehen),
 - Schmerzen,



- Fremdkörpergefühl,
- Anzahl der intravitrealen Injektionen,
- unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen.

Bayer verweist in diesem Zusammenhang auf die in der jüngsten Vergangenheit stattgefundenene Arzneimittelnutzenbewertung nach § 35a SGB V zum VEGF-Inhibitor Aflibercept in der Indikation nAMD (Vorgangsnummer 2012-12-15-D-052). In diesem Verfahren wurde der Endpunkt „Anzahl intravitrealer Injektionen“ vom IQWiG als nicht patientenrelevant eingestuft und aus der Bewertung ausgeschlossen (3). Bayer begrüßt die im Rahmen der OCT Bewertung vorgenommene Einordnung des Endpunkts „Anzahl der intravitrealen Injektionen“ als patientenrelevant. Allerdings wird damit ein inkonsistentes Vorgehen seitens IQWiG offensichtlich.

Bayer würden es daher begrüßen, wenn das IQWiG die Wertigkeit des Endpunktes als patientenrelevant - wie im vorliegenden Vorbericht - auch auf alle anderen Bewertungsverfahren von diagnostischen und therapeutischen Interventionen in den entsprechenden Krankheitsbildern überträgt.

3. Berücksichtigung der Studientypen

Zur Überprüfung des Nutzens der OCT bei der Diagnose und Therapiesteuerung von retinalen Erkrankungen vergleicht das IQWiG die OCT allein bzw. in Kombination zu anderen diagnostischen Methoden. Als Vergleichsintervention soll hierbei jegliche andere diagnostische Strategie infrage kommen, die kein OCT beinhaltet



oder alternative diagnostische Strategien unter Einbeziehung der OCT.

Das IQWiG hat zur Ermittlung des Nutzens der OCT für alle im vorläufigen Berichtsplan genannten Interventionen und Endpunkte ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien herangezogen und konnte mit dieser Einschränkung nur zwei Studien identifizieren (OCTAVE 2016 und OZDRY 2015), die allen Einschlusskriterien gerecht werden.

In der OCTAVE-Studie 2016 wurde die Therapie durch die Sehschärfe + OCT bzw. allein auf der Sehschärfe basierend gesteuert. In der OZDRY-Studie 2015 wurde in einem fixen Schema therapiert oder die Therapie durch die OCT gesteuert.

Durch die ausschließliche Einschränkung auf Daten aus RCTs konnten keine Vergleiche zu anderen in der Praxis etablierten Diagnoseverfahren (z.B. die Fluoreszenzangiografie) durchgeführt werden.

Bayer weist darauf hin, dass neben den Ergebnissen aus RCTs auch Evidenz aus der Versorgungsforschung – sogenannte Real Life Evidence (RLE) – ergänzende Ergebnisse zur Klärung der Fragestellung liefern kann. Im Falle des Vorliegens einer geringen Anzahl von RCTs sollten zum Schließen von Datenlücken, Erkenntnisse aus RLE entsprechend Berücksichtigung finden.

Mit freundlichen Grüßen



Jan-Christoph Tilly
Market Access Manager



Referenzliste

1. Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. Ophthalmology. 2014 Jan;121(1):193-201
2. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 08/2016. 2016.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Aflibercept (Eylea, neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung. Auftrag: A12-19, Version: 1.0, Stand der Information: 13.03.2013. . 2016.

A.1.2 – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)

Autoren:

- Bertram, Bernd
- Reinhard, Thomas



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft

Gesellschaft
für Augenheilkunde

**Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)
und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) zum Vorbericht des
Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „Optische
Kohärenztomografie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie
beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie“**

(interne Auftragsnummer D15-01) Version 1.0 vom 11.11.2016

*beauftragt vom Gemeinsamen Bundesausschuss, Unterausschuss Methodenbewertung am
03.11.2015 gemäß §135 Abs.1 SGB V*

Zusammenfassung

Die vorliegende Nutzenbewertung der optischen Kohärenztomographie (OCT) nach formalen Kriterien auf der Basis randomisierter klinischer Studien durch das IQWiG befindet sich in einem Dilemma: Die ausgewählten Daten sind einerseits noch nicht ausreichend, um den Nutzen der OCT bei der Therapiesteuerung der intravitrealen operativen Medikamentengabe nach den vorgegebenen Maßstäben isoliert zu beurteilen. Andererseits spiegelt die Empfehlung der OCT für die Steuerung der Therapie in praktisch allen nationalen und internationalen Guidelines einschließlich Großbritannien (NICE-Bewertung) und den USA den hohen Durchdringungsgrad der OCT bei diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen in der klinischen Routineanwendung wieder. Die klaren Empfehlungen hierfür basieren auf RCTs, die ausnahmslos die Kombination von OCT, Sehschärfe, Funduskopie und ggfs. Angiografie für eine bedarfsgerechte Indikation der intravitrealen Medikamentengabe zugrunde legen. Diese Situation ist nicht ungewöhnlich für bahnbrechende medizinische Neuentwicklungen: in der Augenheilkunde wurde z.B. der Nutzen der Kataraktoperation (Grauer Star) nie in einer randomisierten, prospektiven Studie bewiesen.

Ein Bericht zur Nutzenbewertung sollte keine falschen Aussagen zum Stellenwert anderer Untersuchungsoptionen beinhalten und darf die schlechtere Evidenz theoretischer Alternativen nicht ignorieren.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Der methodische Ansatz, von unabhängiger Seite nach Studien-Evidenz für das Verfahren zu suchen, ist grundsätzlich sinnvoll. Ähnlich wie in anderen Bereichen kann eine Diskrepanz zwischen dem Stellenwert des diagnostischen Verfahrens im klinischen Alltag und dem Vorhandensein hochwertiger Studien bestehen, die eindeutig dessen Nutzen und Risikoprofil erfassen und belegen.

Der Prozess der Studien-Selektion ist aber hier leider nicht vollständig nachvollziehbar. Es wäre sinnvoll gewesen, die zum Ausschluss führenden Einschlusskriterien in Abbildung 1 auch den drei genannten Untersuchungszielen zuzuordnen. Auf Seite 4 und Seite 25 wird zwar berichtet, dass die Diskrepanzen zwischen den beiden „unabhängigen Reviewern“ aufgelöst wurden. Eine vollständige Transparenz wäre jedoch wünschenswert.

Es sollte genauer kommentiert werden, wieso unter dem Einschlusskriterium E2 („*Prüfintervention: diagnostische Strategie mit OCT*“) auch einige Studien ausgeschlossen wurden, bei denen Literatur und Meta-Analysen mit OCT in der diagnostischen Strategie genannt sind. Prinzipiell sollte für alle Studien deutlich werden, dass Einschlusskriterium E3 („*Vergleichsintervention: diagnostische Strategie ohne Anwendung der OCT oder eine alternative Anwendungsstrategie mit OCT*“) auch für die unter den anderen Einschlusskriterien genannten Studien nicht erfüllt ist („*Nicht E1 (Population) n = 0, Nicht E2 (Prüfintervention) n = 32, Nicht E3 (Vergleichsintervention) n = 27, Nicht E4 (Endpunkte) n = 8, Nicht E5 (RCT) n = 17, Nicht E6 (Vollpublikation) n = 11*“).

Es ist unverständlich, wieso die TREX-Studien [26, 52 inzwischen publiziert unter Payne et al.¹] nicht eingeschlossen sind, obwohl E3 erfüllt ist. Ebenfalls sind die Daten der DRCR.net Studien nicht diskutiert.

Es ist angeraten, für noch laufende Studien die methodischen Charakteristika detaillierter zu beschreiben (Seite 6, dritter Absatz: „*Es wurden 17 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Darunter waren 11 laufende Studien, 1 abgebrochene und 5 abgeschlossene.*“)

A) Untersuchungsziel 1:

Es erscheint sinnvoll, dass im endgültigen Bericht alternative diagnostische Verfahren im Hinblick auf ihre Eignung als Vergleichsdiagnostik detaillierter beschrieben und analysiert werden (Seite 22, A2.1.1.4, zweiter Absatz: „*Eine Bewertung von Testgütestudien ist nicht vorgesehen, auch weil ein sicherer und unabhängiger diagnostischer Referenzstandard nicht bekannt ist.*“). Aussagen wie „*Die FAG gilt dabei als diagnostische Standardmethode für die Erstdiagnose der nAMD*“ (Seite 1, letzter Abschnitt) müssten dann revidiert werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass mit dem Begriff der ‚neovaskulären Makuladegeneration‘ ein Spektrum unterschiedlicher Subtypen bezeichnet wird, unter denen zum Teil Diagnose (Untersuchungsziel 1) und Krankheitsaktivität

(Untersuchungsziel 2) ebenfalls durch den biomikroskopischen Befund identifiziert werden können.

Es ist zwar nachvollziehbar, dass RCTs vorhandenen Testgüte-Analysen überlegen sein können. Die Autoren des Vorberichts verschweigen dem G-BA aber für die Entscheidung relevante Fakten und Zusammenhänge, wenn nicht auch über die inhaltlichen Parameter oder den Informationswert der unterschiedlichen Diagnoseverfahren (bestkorrigierte Sehschärfe, Ophthalmoskopie des Fundus, Fluoreszeinangiographie, OCT) berichtet wird.

Die Autoren sprechen kurz an, dass mit der OCT-Untersuchung in der Erstdiagnose verschiedene Informationen ermittelt werden (A4.1, Seite 65, dritter Absatz):

- Die **qualitative** Bewertung des OCT-Bilds ermöglicht wichtige Informationen über die Prognose und Sinnhaftigkeit der Therapiealternativen. Darüber hinaus ist das OCT für die genaue Diagnosestellung von Bedeutung und damit zur differentialdiagnostischen Einordnung des jeweils vorliegenden Befundes. So existieren viele Maskerade-Entitäten, die einer neovaskulären AMD ähnlich sind, die aber anders oder gar nicht zu therapieren sind.
- Die OCT-Diagnostik liefert wichtige **quantitative** Parameter:
 - Die zentrale Netzhautdicke kann nicht zuletzt auch als Nachweis einer Ausdehnung in die Netzhautmitte (Foveabeteiligung) gesehen werden, die die Fachinformation und Leitlinien nennen.
 - Die Netzhautdicken in den Schnitten des Makula-Bereichs können im zeitlichen Verlauf Besserungen oder Verschlechterungen quantifizieren.
 - Die Segmentierung der Netzhautschichten liefert einen Informationsgewinn über den strukturellen Erhalt der einzelnen Gewebsschichten und damit den potentiellen Nutzen einer therapeutischen Intervention.

B) Untersuchungsziel 2:

Es ist verwunderlich, dass mit der OCTAVE-Studie eine abgebrochene und nicht publizierte Studie ausgewählt wurde.

B1.1) OCTAVE: Verfügbarkeit der Daten

Zum aktuellen Zeitpunkt ist nach der Einschätzung der Fachgesellschaften das genannte Einschlusskriterium E6 der „*verfügbaren Vollpublikation^a*“ für die OCTAVE-Studie nicht erfüllt („*a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [32] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [33] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.*“).

Es muss festgestellt werden, dass die Daten vorerst nicht offen, d.h. ohne Unterzeichnen einer Verschwiegenheitserklärung zugänglich sind. Es bleibt zu hoffen, dass die Publikation im Sinne von Grundsatz 36 der Deklaration von Helsinki zeitnah für die OCTAVE-Studie erfolgt.

Die Beschreibung von Methodik und Ergebnissen der OCTAVE-Studie im Vorbericht ist deutlich kürzer und weniger informativ und aussagekräftig als dies übliche Studienpublikationen bieten.

B1.2) OCTAVE: Studien-Abbruch und nicht erreichte Studienpower

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt ist die verkürzte Nachbeobachtung. Die Autoren berücksichtigen offenbar nicht, dass der Phase der Wiederbehandlung eine feste Vorbehandlung (= 3 IVOMs in beiden Studienarmen) vorausging. Der IQWiG-Vorbericht erwähnt eine mittlere Nachbeobachtungszeit der beiden Gruppen von „332“ und „341“ Tagen, obwohl die Studie für 2 Jahre geplant war (Seite 44: *„Die minimale Beobachtungsdauer lag bei 6 Tagen für Sehschärfe + OCT-gesteuerte Gruppe und bei 43 Tagen für die sehschärfegesteuerte Gruppe. Im Vergleich dazu betrug die maximale Beobachtungsdauer 581 Tage in der Gruppe mit OCT im Vergleich zu 608 Tagen in der Gruppe ohne OCT.“*).

Von dem Zeitraum der Beobachtung unterschied sich die Intervention zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht vor dem mittleren Intervall von mindestens 84 Tagen (3x 28 Tage). Weil die unterschiedliche Wiederbehandlung erst ab Monat 4 stattfindet, wirkt sich der frühzeitige Abbruch der Studie besonders stark auf die primären Zielparameter aus. Andere Studien beschreiben entsprechend eine stärkere Heterogenität der Wiederbehandlung im zweiten Halbjahr, erst recht aber im zweiten Jahr der Behandlung (HARBOR [30]).

Es ist verwunderlich, dass die Fallzahlplanung zur Beantwortung der klar auf die OCT-Befundung zugeschnittene Hypothese nicht erwähnt wird (*„In der Sehschärfe + OCT-gesteuerten Interventionsgruppe konnten von den ursprünglich 336 Patienten Daten von 154 Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden. In der Vergleichsgruppe lagen von den 335 Patienten Daten von 151 Patienten für die Auswertung vor.“* Seite 45). Die geforderte Power dürfte nicht erreicht werden. Die Aussagekraft der Studie wird daher eingeschränkt, weil keine der Behandlungsgruppen aufgrund des Studienabbruchs die geplante Nachbeobachtungsdauer (24 Monate) erreichte.

B1.3) OCTAVE: Ignorierter Hinweis auf möglichen Nutzen

Trotz des kurzen effektiven Beobachtungszeitraum zeigte sich ein höherer (nicht-signifikanter) Anteil an Patienten in der Gruppe mit OCT-Steuerung mit einem Visus-Ansprechen ≥ 10 Buchstaben (48.1% versus 37.1%; $p=0.055$) bei fast gleicher Injektionsanzahl (7.6 versus 7.3; $p=0.170$).

Darüber hinaus zeigte sich in der Gruppe mit OCT-Steuerung eine signifikante Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (+3.7 versus 0.0 NEI VFQ-25; $p=0.007$). In Zusammenschau deutet zumindest tendenziell einiges darauf hin, dass die Therapie mit OCT-Steuerung der Therapie ohne OCT-Steuerung überlegen sein kann.

Die Hinweise auf eine mögliche Reduktion der Injektionszahl durch eine OCT-Steuerung dürfen nicht ignoriert werden, zumal eine erhöhte

Behandlungshäufigkeit nicht nur mit einer verminderten Lebensqualität, sondern auch mit Kosten und Patientengefährdung (u.a. Risiko einer Endophthalmitis mit schwerem Sehverlust) assoziiert sind.

B1.3) OCTAVE: Therapieabbruch wegen UE

Die Autoren des Vorberichts müssen die Ursachen des Therapieabbruchs wegen UE genauer beschreiben, um eine kritische Bewertung zu ermöglichen. Ein Therapieabbruch ist nicht zwingend immer als Nachteil des Verfahrens zu interpretieren (Seite 12, dritter Absatz: „*Es besteht ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der Therapiesteuerung über Sehschärfe + OCT in Bezug auf den Therapieabbruch wegen UE und für die nicht okulären SUE.*“). Weil die Daten noch nicht publiziert sind, bleibt zu klären, wann die Interpretation eines bildgebenden Befunds eine ungünstige Prognose frühzeitiger oder eindeutiger identifizierte und wie mit den Betroffenen die Bewertung besprochen wurde.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die OCT-Bewertung eine frühere Identifikation eines sinnvollen Therapieabbruchs ermöglicht. Somit könnte für die Betroffenen und das Gesundheitssystem (Kosten) ein Vorteil darin bestehen, dass die Behandlung frühzeitiger abgebrochen wird.

Viele publizierte Studien deuten darauf hin, dass eine Zunahme der Flüssigkeit in der OCT-Untersuchung vor einer Sehschärfeminderung auftritt, während eine Sehschärfe-Minderung zeitlich vor einer Änderung des OCTs nur selten auftritt und in systematischen Untersuchungen nicht beschrieben wurde. Eine Steuerung allein nach Sehschärfe bedeutet somit eine vermeidbare Behandlungsverzögerung und/oder Unterbehandlung, die in Studien mit signifikant schlechteren Patienten-relevanten Ergebnissen assoziiert waren.^{2,3}

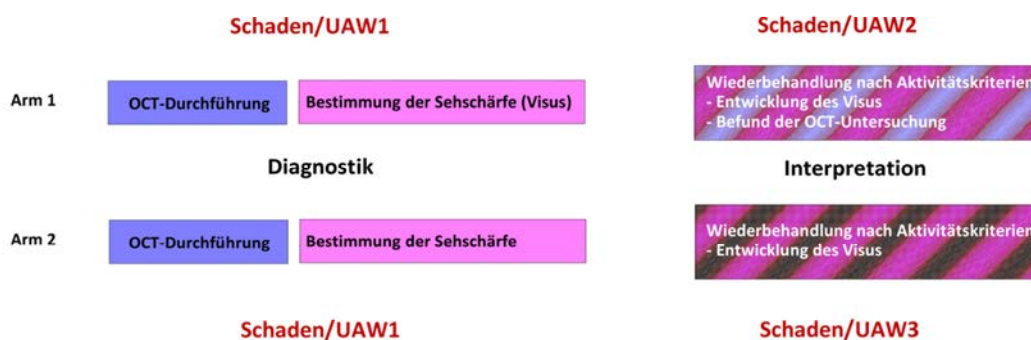
B1.4) OCTAVE: Fehlinterpretation der nicht okulären SUE

Die Autoren des Vorberichts stellen einen möglichen Zusammenhang zwischen nicht okulären SUE und der Therapiesteuerung über Sehschärfe und OCT her (Seite 12, dritter Absatz: „*Es besteht ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der Therapiesteuerung über Sehschärfe + OCT in Bezug auf den Therapieabbruch wegen UE und für die nicht okulären SUE.*“).

Aus der Pressemitteilung kann die wissenschaftliche Öffentlichkeit erfahren, dass das IQWiG Nebenwirkungen wie „*Knochenbrüche, Herzerkrankungen und Lungenentzündungen*“ für mögliche Folgen der Therapiesteuerung hält. Der Vorbericht enthält dazu keine näheren Informationen.

Leider versäumen es die Autoren des Vorberichts vollständig, durch Analysen anderer Studiendaten die Plausibilität eines möglichen Kausalzusammenhangs (Tabelle 25) zu überprüfen. Es ist ausgeschlossen, dass die nicht okulären SUE durch die eigentliche OCT-Untersuchung verursacht wurden (Abb. 1). Indirekte Zusammenhänge mit der Anzahl der Behandlungen werden nicht beschrieben. Die sehr wahrscheinliche zufällige Assoziation wird nicht ausreichend diskutiert.

Abb. 1: Beide Arme der OCTAVE-Studie haben gleichermaßen eine OCT-Untersuchung erhalten. Die nicht okulären SUE müssten also aus unterschiedlich terminierten oder unterschiedlich häufigen Wiederbehandlungen ergeben, für die kein signifikanter Unterschied im Beobachtungszeitraum berichtet wurde.



Schaden und Nutzen können zwar durch ein diagnostisches Verfahren selbst bedingt oder aber Folgen der Befundung und nachfolgenden Behandlung sein. Indem aber innerhalb der aufgenommenen OCTAVE-Studie beide Interventionsgruppen eine OCT-Untersuchung erhielten, kann diese Studie einen unmittelbaren Kausalzusammenhang zwischen Untersuchung und irgendwelchen Konsequenzen (Schaden wie Nutzen) überhaupt nicht erfassen.

Die Verfasser des Vorberichts unterlassen es jedoch vollständig, mögliche Interaktionen der Befundung und Behandlung zu betrachten, die für eventuelle Unterschiede verantwortlich sein könnten. Solche Faktoren könnten sein:

- Behandlungsfrequenz
- Unterschiede der kardiovaskulären Risikofaktoren, Mobilität, Sturzangst und des Sturzrisikos zu Beginn und im Verlauf der Studie
- Unterschiede in der Visusentwicklung
- Unterschiede des Kontrastsehens

Auf Seite 18 wird gewarnt, dass die numerischen und statistisch signifikanten Ereignisse – insbesondere vor dem Hintergrund der kleinen Zahlen – einer zufälligen Ungleichverteilung unterliegen können. Diese differenzierte Interpretation findet sich in der Zusammenfassung nicht wieder.

Für die Indikation des diabetischen Makulaödems wurde die OZDRY-Studie als relevante Studie nach den Einschlusskriterien aufgenommen und im Bericht ausführlich diskutiert.

B2.1) Design der OZDRY-Studie [27]

In der Steuerung der Wiederbehandlung sieht die OZDRY-Studie eine Wiederbehandlung frühestens nach vier Monaten vor, weil erst zu diesem Zeitpunkt nach der Behandlung mit einem Dexamethason-Implantat die OCT-Untersuchungen zur Therapiesteuerung einsetzen.

Wenn allerdings der Verlauf der Sehschärfe mit 6-monatlichen Intervallen der Wiederbehandlung untersucht wird (MEAD Studie⁴), muss festgestellt werden, dass der Mittelwert der Sehschärfe bereits zu Monat 6 wieder abgefallen ist und der Mittelwert der Netzhautdicke wieder angestiegen ist. Es ist somit mehr als wahrscheinlich, dass eine viermonatliche Wiederbehandlung bereits für eine Subgruppe des diabetischen Makulaödems eine relevante Unterbehandlung darstellt.

B2.2) Wiederbehandlungskriterien der OZDRY-Studie

Die OZDRY-Studie definiert eine strikte Schwelle der Wiederbehandlung („indicated if the CST on OCT exceeded 300 μm “). Die internationalen Leitlinien empfehlen jedoch eine Wiederbehandlung, wenn die Netzhautdicke wieder signifikant ($\geq 10\%$) zunimmt. Die qualitative Interpretation darf nicht vernachlässigt werden: Eine Atrophie der äußeren Netzhaut kann auch bei Netzhautdicken über 300 μm eine Behandlung als aussichtslos erscheinen lassen. Quantitative Daten dieser Qualität sind nur mittels OCT zu erheben.

B2.3) Steroidtherapie als Second-Line-Therapie

In Deutschland ist die Therapie des diabetischen Makulaödems laut der Nationalen Versorgungsleitlinie Second-Line-Therapie. Wenn die Indikation in der OZDRY-Studie entsprechend abweicht, muss dieser Sachverhalt berücksichtigt werden.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

In Bezug auf den Einsatz der OCT-Diagnostik im Krankheitsverlauf muss die Diagnosestellung von der Therapiesteuerung unterschieden werden. Bezüglich der Indikation zur Erstbehandlung und Wiederbehandlung der nAMD liegt der entscheidende methodische Fehler für das Untersuchungsziel 2 und 3 darin, dass die Autoren des Vorberichts von der falschen Voraussetzung ausgehen, es gäbe ein „Sehschärfe-gesteuertes“ Therapieschema. Der Bericht verzichtet vollständig darauf, die Evidenz alternativer Wiederbehandlungskriterien zu prüfen. Normalerweise erfolgt die Entscheidung über eine Wiederbehandlung – wie in den prospektiven Studien mit Vergleich einer monatlichen Behandlung mit einer bedarfsabhängigen Behandlung – aus einer Kombination der Ergebnisse von bestkorrigierter Sehschärfe, Ophthalmoskopie der Netzhaut, OCT-Untersuchung und bei bestimmten Konstellationen auch der Fluoreszeinangiographie (FLA). Leider muss festgestellt werden, dass es keinerlei Evidenz für eine Wiederbehandlung allein nach Sehschärfe-gestützten Kriterien gibt. Die Datenlage ist schlechter als für die Wiederbehandlung nach kombinierten Kriterien, die in zahlreichen prospektiven Studien auch mit der fixen Wiederbehandlung verglichen wurde.

Ein großer Nachteil der fixen Wiederbehandlung ohne Steuerung nach bestimmten Kriterien ist vor allem das Fehlen klar definierter Abbruchkriterien zu Zeitpunkten und Beobachtungszeiträumen, die in Studien nicht erfasst wurden. Eine zeitlich unbegrenzte Wiederbehandlung aller Patienten nach festen Behandlungskriterien lässt erwarten, dass eine Überbehandlung mit einer Exposition gegenüber eigentlich nicht notwendigen Risiken und mit einer Ressourcenverschwendung verbunden sein könnte. Außerdem stellt sich dann auch nach Ende z.B. nach zwei Jahren die Frage, nach welchen Kriterien weiterbehandelt werden soll.

Aufgrund der Datenlage kommt somit eine Wiederbehandlung nur nach dem Kriterium der Sehschärfe oder der Kombination von Sehschärfe und Ophthalmoskopie außerhalb von Studien nicht in Frage. Wenn trotz der Hinweise auf eine Gleichwertigkeit der kombinierten Wiederbehandlungskriterien ohne und mit OCT eine politische Entscheidung gegen die Berücksichtigung von OCT-Befunden fällt, kämen die behandelnden Ärzte nicht daran vorbei, ein fixes Dosierungsschema zu empfehlen. Mit der Formulierung des Untersuchungsziel 1b (Therapiesteuerung, Seite IV) setzen die Autoren bereits voraus, dass es neben den Schemata mit OCT (PRN, Treat & Extend, Observe-and-Plan) auch OCT-freie variable Schemata gäbe. Der Vergleich zur fixen monatlichen Behandlung allein ist untauglich – hier kommen weder Visus noch Fundusbefund noch OCT als Kriterium für eine Wiederbehandlung zum Einsatz.

Zusammenfassend zeigen die großen Studien zu Therapieschemata mit OCT (Tabelle 1) bei erniedrigter Injektions-Anzahl eine erniedrigte Endophthalmitis-Rate (Tabelle 2) bei vergleichbar gutem funktionellem Ergebnis (Sehschärfe) (Tabelle 2).

Tabelle 1. Übersicht zu Studien zu verschiedenen Therapieschemata. Es gibt keine abgeschlossene Studie, welche die Wirksamkeit eines alleinigen „Sehschärfe-gesteuerten“ Therapieschemas belegt.

Study	Arms	Retreatment criteria based purely on BCVA	Retreatment criteria based on OCT	Other retreatment criteria	Source
PrONTO	uncontrolled	No	1. Vision loss (≥ 5 letters) associated with fluid detected by OCT 2. Increase in central retinal thickness ≥ 100 microns 3. Persistent fluid following last injection	1. New-onset hemorrhage 2. New classic CNV	[PMID 19376495]
CATT	BVZ monthly, BVZ PRN, RBZ monthly, RBZ PRN	1. Visual acuity as compared with the previous examination	1. Fluid on OCT	1. New or persistent hemorrhage 2. Dye leakage or increased lesion size on fluorescein angiography	[PMC 3389193]
HARBOR	RBZ PRN; RBZ monthly	1. BCVA decreased by ≥ 5 letters compared to the previous visit	1. Evidence of disease activity on SD-OCT		[PMID 25015215]
IVAN	BVZ monthly, BVZ PRN, RBZ monthly, RBZ PRN	1. Visual acuity dropped by ≥ 10 letters	1. Any subretinal fluid, intraretinal fluid	1. Fluorescein leakage $>25\%$ of the lesion circumference	[PMID 23870813]

Das kumulative Endophthalmitis-Risiko hängt unmittelbar von der Anzahl verabreichter Behandlungen ab; eine intravitreale operative Medikamentenapplikation, die nicht gegeben wurde, kann keine Infektion verursachen.

Tabelle 2. Vergleich von Risiken zwischen monatlicher Therapie versus OCT gesteuerter Therapie.

Study	Arms	Patient relevant endpoints		
CATT	BVZ monthly, BVZ PRN, RBZ monthly, RBZ PRN	BCVA (Year 2): PRN versus fixed	PRN versus fixed	-2.40 [95% CI -4.76 - -0.04]
		Endophthalmitis	PRN versus fixed	1 versus 10 cases (p<0.05)
		[PMC 3389193]		
HARBOR	RBZ PRN; RBZ monthly	BCVA (Year 2): PRN versus fixed	PRN versus fixed	-1.20 [95% CI -3.68 - -1.28]
		Endophthalmitis	PRN versus fixed	0 versus 2
		[PMID 25015215]		
IVAN	BVZ monthly, BVZ PRN, RBZ monthly, RBZ PRN	BCVA (Year 2): PRN versus fixed	PRN versus fixed	-2.00 [95% CI -4.46 - -0.46]
		Endophthalmitis	PRN versus fixed	not reported
		[PMID 23870813]		

Die Autoren räumen ein, dass "...die Empfehlungen (international wie national) im Widerspruch zum Fazit der Nutzenbewertung..." stehen. Aus gutem Grund basieren diese neben Visus und Fundusbefund maßgeblich auf den OCT-Parametern. Die Diagnoseverfahren werden auch international häufig ‚miteinander vermischt‘ und nur selten differenziert in Publikationen ausgewiesen.

Für die Bewertung sollten auf jeden Fall Analysen berücksichtigt werden, die für die unabhängigen RCTs CATT [28] und IVAN [29] den Anteil der OCT-Befundung an der Wiederbehandlungsentscheidung der neovaskulären Makuladegeneration (Untersuchungsziel 2) erkennen lassen. Entsprechende Daten sind für die PrONTO-Studie schon publiziert.

Tabelle 3. Wiederbehandlung in PRN-Schemata wird vor allem durch OCT-basierte Kriterien indiziert.

Study	Re-treatment due to OCT-based criteria	Re-treatment due to pure non-OCT based criteria	Re-treatment due to combination	Source
PrONTO	N=73	N=19	N=12	[PMID 17386270] Table 2

Für den Bericht wurden nicht die Daten der Studien mit kombinierten Wiederbehandlungskriterien analysiert. Die Daten von CATT und IVAN wurden mündlich auf dem Kongress der Macula Society veröffentlicht und werden aktuell für eine Publikation aufbereitet (Ansprechpartner sind Maureen G. Maguire [CATT] und Usha Chakrawarty [IVAN] (Kontakt: maguirem@mail.med.upenn.edu)). Es ist dringend angeraten, diese Daten im endgültigen Bericht zu nennen und zu berücksichtigen. Nach Rücksprache mit den Studienärzten von CATT und IVAN wurden den wissenschaftlichen Fachgesellschaften ohne Umstände die Auswertungen zur Verfügung gestellt.

Für jeden Entscheidungspunkt lässt sich so analysieren, welches Wiederbehandlungskriterium nach dem Studienprotokoll erfüllt war. Weil die Kriterien mit einem logischen "oder" verknüpft sind, lässt sich keine Bewertung für die Zeitpunkte treffen,

für die mehrere Kriterien erfüllt waren. Für die große Menge der Beobachtungspunkte in den unabhängigen Studien CATT und IVAN war der Nachweis von bestimmten Pathologien in der OCT-Bildgebung das ausschlaggebende Kriterium für die Wiederbehandlung. Der Stellenwert der OCT-Diagnostik kommt somit in der schlichten Anzahl von Entscheidungspunkten zum Ausdruck, für die diese Befunde ausschlaggebend waren (Tab. 4 und 5).

Im Gegensatz dazu rücken die anderen Wiederbehandlungskriterien (Sehschärfe-Verschlechterung, neu aufgetretene Blutung, Aktivität in der Fluoreszein-Angiographie) oder die Kombination dieser Kriterien mit dem OCT-Befund in den Hintergrund, weil sie nur in weniger als 3% der Wiederbehandlungen zur Entscheidung beigetragen haben. Es wäre angesichts der Unabhängigkeit und den hohen wissenschaftlichen Ansprüchen des IQWiG adäquat gewesen, diesen Teil der Wirklichkeit abzufragen, zu beschreiben und zu bewerten statt diese wichtigen Beobachtungen von vorne herein auszublenden.

Tabelle 4. Entscheidungen zur Wiederbehandlung auf Basis des OCT-Befunds

OCT results accounted for decision to treat		
Months	CATT (n=15.911)	IVAN (n=3.668)
1-2	88%	not assessed
3-6	94%	98%
7-11	96%	98%
12-17	97%	97%
18-23	97%	98%
ALL	96%	98%

Tabelle 5. Entscheidungen zur Wiederbehandlung ohne OCT-Berücksichtigung

Non OCT reason accounted for decision to treat		
	CATT (n=15.911)	IVAN (n=3.668)
Fundus exam only	2.5%	0.7%
VA only	0.9%	1.6%
FA only	0.2%	0.0%
COMBOS	0.4%	0.0%

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,

siehe auch 2.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.

Die Surrogatmarker, die im Cochrane-Vorbericht berücksichtigt wurden, sollten angesichts der wenigen relevanten Studien auch analysiert und diskutiert werden [25]. Es irritiert, dass die Autoren des IQWiG sich weigern, klinisch relevante Surrogatparameter zu berücksichtigen, obwohl diese in anderen Bewertungsverfahren eine Rolle spielten.

Offensichtlich gibt es eine Vielzahl noch laufender Studien zu dem Thema. Es ist nicht nachvollziehbar, wie die Autoren des Vorberichts vorhersehen wollen, dass diese Studien nicht weitere Hinweise für einen Nutzen der OCT-Diagnostik liefern können.

Die technische Weiterentwicklung des Verfahrens mündet in die sogenannte OCT-Angiographie (OCT-A), mit der es möglich ist, über die Bewegung von Blutzellen den Fluss in regulären und pathologischen Gefäßen zu detektieren.^{5,6} Die Autoren sollten mit Hilfe der medizinischen Experten bewerten, ob die langfristige Aussicht auf einen teilweisen Ersatz der FAG durch die OCT-A eine Neubewertung in einigen Jahren sinnvoll erscheinen lässt.

Die Autoren des Vorberichts gehen nicht auf die Frage ein, welche andere diagnostische Methode das Ausmaß der funktionellen Erholungsfähigkeit erfassen könnte. Die Beurteilung der strukturellen Integrität der Netzhaut (IS/OS, Erhalt der ellipsoiden Zone) stellt eine relevante Information für die Entscheidung des Therapieabbruchs dar. Diese Entscheidung kann ohne OCT zuweilen nicht oder erst viel später getroffen werden. Die zunehmende Erfahrung der Augenärzte mit der Methode, weitere Studienerkenntnisse und Verbesserungen der Aufnahmen werden voraussichtlich in Zukunft noch bessere Möglichkeiten mit der OCT in der IVOM-Therapiesteuerung bieten.

Sachliche Fehler:

(Seite 2, zweiter Abschnitt) „Für die medikamentöse Behandlung der nAMD und des DMÖ stehen sowohl Antagonisten der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) als auch Kortiko-steroidpräparate zur Verfügung.“ **Berücksichtigung der Lasertherapie fehlt; die Steroide werden nur Second-line bei DMÖ eingesetzt (NVL), bei nAMD sind sie nicht zugelassen und werden auch nicht eingesetzt.**

(Seite 5, erster Abschnitt) „Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.“ **Diese Formulierung macht deutlich, dass dieser Bericht mit vorgefertigten Textbausteinen arbeitet. Es wurde von den Reviewern für keine Indikation des Vorberichts mehr als eine Studie für relevant gehalten, sodass auf eine Meta-Analyse in diesem Bericht vollständig verzichtet wurde. Somit stellt der gesamte Abschnitt A2.1.4.2 eine rein theoretische Verfahrensanweisung dar, die aus anderen Berichten übernommen wurde.**

(Seite 39) „CLEAR SIGHT“ ohne „patientenrelevante Endpunkte“ **Es ist nicht nachvollziehbar, wieso die Parameter „Proportion of participants with Diabetic Maculopathy (DME)“, „Screening Adherence (rate of screening via primary assigned screening method)“ und „Proportion of participants with Actionable Eye Disease (AED)“ keine Patienten-relevanten Endpunkte darstellen.**

Literatur:

- 1 Payne JF, Wyckoff CC, Clark WL, Bruce BB, Boyer DS, Brown DM; TREX-DME Study Group. Randomized Trial of Treat and Extend Ranibizumab with and without Navigated Laser for Diabetic Macular Edema: TREX-DME 1 Year Outcomes. Ophthalmology. 2016 doi: 10.1016/j.ophtha.2016.09.021.
- 2 Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Hykin P, Staurenghi G, Wittrup-Jensen K, Altemark A, Nilsson J, Kim K, Sivaprasad S. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. Br J Ophthalmol. 2016; 100(12):1623-1628
- 3 Ziemssen F, Bertelmann T, Hufenbach U, Scheffler M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S. Delayed treatment initiation of more than 2 weeks. Relevance for possible gain of visual acuity after anti-VEGF therapy under real life conditions (interim analysis of the prospective OCEAN study). Ophthalmologie. 2016;113(2):143-51
- 4 Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014; 121(10):1904-14
- 5 Ferrara D, Waheed NK, Duker JS. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. Prog Retin Eye Res. 2016; 52:130-55.
- 6 Wylęgała A, Teper S, Dobrowolski D, Wylęgała E. Optical coherence angiography: A review. Medicine (Baltimore). 2016; 95(41):e4907

A.1.3 – Novartis Pharma GmbH

Autoren:

- Färber, Lothar
- Ladenburger, Stephan
- Ohler, Silke
- Paulus, Eva-Maria
- Puka, Stefan
- Rose, Uwe
- Wasmuth, Timo

Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zu: „Optische Kohärenztomografie (OCT) bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie diabetischer Retinopathie mit Makulaödem; Vorbericht; Auftrag: D15-01“

Autoren: Dr. Stephan Ladenburger, Stefan Puka, Prof. Dr. Lothar Färber, Dr. Eva-Maria Paulus, Dr. Uwe Rose, Dr. Timo Wasmuth, Silke Ohler
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, 90429 Nürnberg

Die Novartis Pharma GmbH nimmt wie folgt zum Vorbericht Stellung:

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Allgemeine Bewertung:

Für den veröffentlichten Vorbericht werden ausschließlich zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) für das Untersuchungsziel 2 „Therapiesteuerung bei intravitrealer operativer Medikamentengabe (IVOM) mit Antagonisten der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) und Steroiden (bei diabetischem Makulaödem [DMÖ])“ herangezogen. Diese sind die Studien OCTAVE in der Indikation der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) sowie OZDRY in der Indikation des diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Für die Untersuchungsziele 1 („Erstdiagnose (Therapieeinleitung)“) und 3 („Nutzenbewertung von verschiedenen OCT-Anwendungsstrategien zur Therapiesteuerung bei IVOM im Vergleich untereinander“) werden keine geeigneten RCTs identifiziert.

Die Daten zur Studie OCTAVE wurden bei Novartis durch das IQWiG angefordert. Novartis ist der Anfrage nachgekommen und hat den Clinical Study Report (CSR) der Studie dem IQWiG fristgerecht zur Verfügung gestellt.

Das IQWiG kommt zu dem vorläufigen Gesamtergebnis, dass ein Nutzen, aber auch ein Schaden durch den Einsatz der optischen Kohärenztomografie (OCT) fraglich ist. Bezogen auf die drei definierten Untersuchungsziele ist für das IQWiG unklar, ob die OCT einen Effekt aufweist. Unter Untersuchungsziel 2 sieht das IQWiG auf Basis der Daten zu OCTAVE einen Anhaltspunkt für einen Schaden im Endpunkt unerwünschte Ereignisse. Dieser Einschätzung kann Novartis nicht folgen. Die Ausführungen dazu sind im Folgenden dargestellt.

Die Studie OCTAVE wurde als doppelt-maskierte, 24 monatige, multizentrische Studie geplant. Es sollten zwei Arme mit jeweils 335 Patienten untersucht werden. Der primäre Endpunkt war die mittlere Veränderung der best-korrigierten Sehfähigkeit (BCVA) gemessen zwischen Monat 4 und Monat 12 im Vergleich zum BCVA-Wert zu Monat 3. Im Jahr 2014 kam Novartis zu dem Schluss, dass aufgrund der zwischenzeitlich weltweit anerkannten Stellung der OCT in der Diagnose und Therapie von Netzhauterkrankungen [1; 2; 4] eine Weiterführung der Studie nicht vertretbar erschien. Diese Stellung manifestierte sich vor allem durch die Aufnahme der OCT in die europäische Leitlinie der European Society of Retina Specialists (EURETINA) im Jahr 2014 [6], der Entscheidung von Novartis zum Abbruch der OCTAVE Studie aus den oben genannten Gründen also zeitlich vorausgehend. Den Patienten im Visus-gesteuerten Studienarm sollte aus ethischen Gründen somit eine OCT-gesteuerte Therapie nicht länger vorenthalten werden.

Die vorliegenden Daten zum primären Endpunkt zu Monat 12 umfassen lediglich 151 bzw. 154 Patienten. Aufgrund der geringeren Patientenzahl pro Arm, bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch, ist diese

Studie nicht ausreichend gepowert und die Daten sind aus unserer Sicht nicht als Entscheidungsgrundlage für eine Nutzenbewertung der optischen Kohärenztomographie geeignet.

Die OZDRY Studie untersucht bei Patienten mit einem diabetischen Makulaödem die Therapie mit Ozurdex in zwei unterschiedlichen Posologien – die Verabreichung in fixen fünf Monatsabständen gegenüber der Verabreichung in einem Pro re nata Schema (PRN). Der minimale Abstand zwischen den Injektionen der PRN Gruppe beträgt vier Monate.

Die Daten der OZDRY Studie sind nach unserer Einschätzung nicht geeignet den Nutzen der OCT in der Therapiesteuerung zu erfassen, da es sich bei der verabreichten Substanz Ozurdex um ein länger wirksames Steroid handelt. Unterschiede zwischen den untersuchten Behandlungsarmen werden nach unserer Einschätzung erst nach einer längeren Zeit (größer 12 Monate) evident, da in beiden Armen maximal drei Ozurdex-Injektionen möglich waren.

Bewertung des Endpunktes „Therapieabbruch wegen UE“:

Das IQWiG sieht in dem Endpunkt der Therapieabbrüche wegen UE einen Nachteil (Hinweis) in der Therapiesteuerung mit einer OCT vs. Sehschärfe-Messung.

Die Anzahl der UE, die zu einem Therapieabbruch geführt hat, ist bezogen auf okuläre UE in beiden Gruppen gleich verteilt (1:1). Für die nicht okulären UE ist ein Therapieabbruch in der OCT-Gruppe häufiger aufgetreten (8:1). Diese nicht okulären UE umfassen sehr unterschiedliche Erkrankungen wie z.B. atypische Migräne, chronische Leukämie, neutropene Sepsis, Asthma und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es sind keine Muster oder Häufungen eines bestimmten Krankheitsbildes oder Organsystems erkennbar, was auf ein zufälliges Auftreten schließen lässt. Darüber hinaus sind die Personen in der OCT-Gruppe im Median ein Jahr älter. Der Anteil der über 85-jährigen Personen ist in der OCT-Behandlungsgruppe mit 41 Personen deutlich höher als im Visus-gesteuerten Arm (25 Personen). Zusätzlich weist die OCT-Behandlungsgruppe einen deutlich höheren Anteil an männlichen Probanden auf (42,3% vs. 36,4%). Es ist davon auszugehen, dass die ungleiche Verteilung der Therapieabbrüche wegen UE nicht auf eine Anwendung des OCT zurückgeführt werden kann.

Bewertung des Endpunktes „Gesamtrate nicht okulärer SUE“:

Der Endpunkt Gesamtrate nicht okulärer SUE wird vom IQWiG bei der Therapiesteuerung durch OCT sowie Sehschärfe als nachteilig (Effekt) eingestuft.

Die unter der Bewertung des Endpunktes „Therapieabbruch wegen UE“ angeführte Argumentation gilt in entsprechender Weise für die Gesamtrate nicht okulärer SUE.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Neben dem von Novartis übermittelten CSR zur Studie OCTAVE wurde ebenfalls der CSR der vom IQWiG im Vorbericht bereits erwähnten Studie TREND im Rahmen dieser Methodenbewertung zur Verfügung gestellt. Die Daten wurden, wie vom IQWiG geschrieben, für den veröffentlichten Vorbericht noch nicht analysiert.

Nach unserem Wissensstand und weiteren Recherchen gibt es zum Einsatz der OCT keine weiteren Studien. Eine ausreichende Studienlage, die den Einsatz von OCT im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren bei nAMD- und DMÖ-Patienten untersucht, ist somit zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben.

Ein abschließendes Urteil auf Grundlage der zwei identifizierten RCTS, d.h. ohne breite und fundierte wissenschaftliche Erkenntnisse über die klinische Relevanz der OCT, ist nach Meinung von Novartis nicht möglich. Es ist somit unerlässlich, in den kommenden Jahren weitere Untersuchungen zur Vorteilhaftigkeit der OCT abzuwarten, um weitere wissenschaftliche Erkenntnisse zu erlangen.

Die OCT befindet sich in vielen europäischen Ländern bereits regelmäßig in der Erstattung. So beispielsweise in Großbritannien im Rahmen der Vergütung des Monitorings zu ophthalmologischen Indikationen [5] und in Frankreich. In diesem Zusammenhang führte die französische Gesundheitsbehörde Haute Autorité de santé, kurz HAS, im Jahr 2007 eine Bewertung durch. Diese Bewertung erfolgte auf Basis von Morbiditäts- und Lebensqualitätsaspekten, aber auch unter Berücksichtigung der Gesamtbevölkerungsgesundheit sowie der monetären Auswirkungen auf die Pflegeversicherung, beeinflusst durch mögliche Erblindungen als Krankheitsfolge der als relevant identifizierten Indikationen. Datenbasis für diese Bewertung waren neben klinischen Studien unter anderem auch Leitlinien und Stellungnahmen, Artikel aus Fachzeitschriften und gesundheitsökonomische Analysen. [3]

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Novartis kann keine weiteren qualitativ angemessenen Unterlagen für diese Methodenbewertung benennen.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Novartis hat keine Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik.

Literatur

- [1] Bajwa A, Aman R, Reddy AK. Int Ophthalmol. A comprehensive review of diagnostic imaging technologies to evaluate the retina and the optic disk. 2015 Oct;35(5):733-55. doi: 10.1007/s10792-015-0087-1. Epub 2015 Jun 5.
- [2] Castillo MM, Mowatt G, Elders A, Lois N, Fraser C, Hernández R, Amoaku W, Burr JM, Lotery A, Ramsay CR, Azuara-Blanco A. Optical coherence tomography for the monitoring of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. Ophthalmology. 2015 Feb;122(2):399-406. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.055. Epub 2014 Oct 22.
- [3] Haute Autorité de santé (HAS). Tomographie du segment posterieur de l'œil par scanographie a coherence optique. 2007. [14.12.2016]. Verfügbar unter: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498782/fr/tomographie-du-segment-posterieur-de-l-oeil-par-scanographie-a-coherence-optique.
- [4] Mowatt G, Hernández R, Castillo M, Lois N, Elders A, Fraser C, Aremu O, Amoaku W, Burr J, Lotery A, Ramsay C, Azuara-Blanco A. 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 Dec;18(69):1-254. doi: 10.3310/hta18690.
- [5] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Putting NICE guidance into practice. Costing template: Implementing the NICE guidance on aflibercept for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to central retinal vein occlusion (TA305). 2014. Arbeitsblatt 5 Unit Costs, Zeile 21 und 26.
- [6] Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). 2014. [14.12.2016]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4145443/>.