

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

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan**

Auftrag: D15-01
Version: 1.0
Stand: 22.06.2016

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 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)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
2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des vorläufigen Berichtsplans.....	2
2.2 Fragestellung des Berichts.....	2
2.3 Prüf- und Vergleichsintervention	2
2.3.1 Einschränkung der Prüf- und Vergleichsintervention	2
2.3.2 Identifizierung absoluter und relativer Kontraindikationen für die Vergleichsintervention.	3
2.3.3 Differenzierung der OCT-Parameter	4
2.3.4 Differenzierung der OCT-Methode	4
2.4 Patientenrelevante Endpunkte.....	4
2.4.1 Erfassung subjektiver Endpunkte	4
2.4.2 Zusätzliche relevante Endpunkte.....	5
2.4.3 Nebenwirkungen der Vergleichsmethoden als patientenrelevante Endpunkte	5
2.5 Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs).....	6
2.6 Systematische Übersichtsarbeiten	6
2.7 Informationsbeschaffung.....	7
2.8 Unterlagen von Herstellerfirmen.....	7
2.9 Literatur.....	8
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	9
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	9
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DMÖ	diabetisches Makulaödem
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVOM	intravitreale operative Medikamentengabe
KSMÖ	klinisch signifikantes Makulaödem
nAMD	neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
OCT	optische Kohärenztomografie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 05.04.2016 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 24.03.2016 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 03.05.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 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 in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan 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 Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des vorläufigen Berichtsplans

In 2 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass bei der Beschreibung der medikamentösen Behandlung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des diabetischen Makulaödems (DMÖ) die Angabe der Arzneistoffgruppe nicht korrekt wiedergegeben wurde.

Der Begriff wurde dementsprechend korrigiert. Weitere Änderungsvorschläge, die sich auf das Hintergrundkapitel beziehen, wurden im Einzelnen überprüft und, falls diese angebracht erschienen, übernommen.

2.2 Fragestellung des Berichts

In einer Stellungnahme wurden Bedenken geäußert über die Zweckmäßigkeit des Untersuchungsziels 3, die Nutzenbewertung von verschiedenen OCT-Anwendungsstrategien zur Therapiesteuerung bei intravitrealer operativer Medikamentengabe (IVOM) im Vergleich untereinander.

Das Untersuchungsziel 3 entspricht dem Auftrag gemäß der vom G-BA veröffentlichten Konkretisierung [1]. Wenn ein Nutzen der OCT im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren zur Therapiesteuerung aufgezeigt werden kann (Untersuchungsziel 2), ist es auch von Bedeutung, welche Strategie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte überlegen ist. Es ergibt sich somit keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.3 Prüf- und Vergleichsintervention

2.3.1 Einschränkung der Prüf- und Vergleichsintervention

Eine Stellungnahme merkte an, dass bei der Bewertung der Vergleichsintervention eine Vermeidung einer diagnostischen Maßnahme als alternatives Instrument zur Therapiesteuerung mit betrachtet werden könne. Die Fragestellung sollte demnach konkretisiert werden.

Eine Vermeidung der diagnostischen Maßnahme kann als Vergleichsintervention berücksichtigt werden. Auch diese Form der diagnostischen Strategie entspricht der Definition der Vergleichsintervention, denn „als Vergleichsintervention kommt jegliche andere diagnostische Strategie infrage, die keine OCT beinhaltet“.

In mehreren Stellungnahmen wurde gefordert, die Vergleichsintervention näher einzugrenzen. Eine weitere Stellungnahme kritisierte, dass für die Vergleichsintervention allein gefordert wird, dass diese keine Anwendung der OCT beinhalten dürfe und Uniformität zwischen Prüf-

und Vergleichsintervention bestehen müsse. Die etablierte Diagnostik (eine Kombination aus Ermittlung des bestkorrigierten Visus, Untersuchung des Augenhintergrunds und Fluoreszenzangiografie) sollte bei diesem Vergleich berücksichtigt werden. Eine andere Stellungnahme wies darauf hin, dass die OCT nicht als Diagnostik-Alternative verstanden werden dürfe, sondern vielmehr eine zusätzliche nicht invasive Ergänzung der Diagnostik darstelle.

Der im vorläufigen Berichtsplan beschriebene Ansatz berücksichtigt als diagnostische Vergleichsintervention sowohl eine Kombination mehrerer diagnostischer Verfahren als auch ein einzelnes diagnostisches Verfahren als auch keine Diagnostik. Die Vergleichsintervention richtet sich nach der gewählten Prüfintervention. Wenn man mögliche Vergleichsinterventionen (jeweils Einzeltests oder kombinierte diagnostische Verfahren) als X oder Y bezeichnet, ergeben sich für Untersuchungsziel 1 und 2 die folgenden denkbaren Vergleiche:

- a) OCT versus keine Diagnostik
- b) OCT + X versus X
- c) OCT versus X
- d) OCT + X versus keine Diagnostik
- e) OCT + X versus Y + X
- f) OCT + X versus Y

Hiervon sind die Fälle a), b), c) und e) berichtsrelevant, wohingegen die Fälle d) und f) nicht die Einschlusskriterien erfüllen, weil hier ein möglicher Effekt auch durch die zusätzliche Durchführung des diagnostischen Tests X verursacht sein könnte. In den Fällen c) und e) ersetzt die OCT andere Diagnostik, in den Fällen a) und b) ergänzt die OCT keine oder andere Diagnostik. Inwieweit in berichtsrelevanten Studien eine Vergleichsdiagnostik klinisch angemessen (oder aufgrund des Verzichts auf Standarddiagnostik inadäquat) ist, wird im Einzelfall zu entscheiden sein. Daher ist eine Eingrenzung der Vergleichsintervention nicht sinnvoll.

Zusammenfassend ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung der Definitionen zur Prüf- und Vergleichsintervention im Berichtsplan.

2.3.2 Identifizierung absoluter und relativer Kontraindikationen für die Vergleichsintervention

Eine Stellungnahme forderte, absolute und relative Kontraindikationen zu identifizieren, bei denen bestimmte diagnostische Prüf- und Vergleichsinterventionen nicht zum Einsatz kommen dürfen. Der Berichtsplan sollte kritisch bewerten, ob in solchen Situationen der Einsatz einer nicht invasiven Bildgebung zwingend erforderlich sei.

Die Berücksichtigung der Kontraindikationen erfolgt in den Studien über die Zusammenstellung der Studienpopulation. Falls hier Einschränkungen vorgenommen wurden, sind diese bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse zu berücksichtigen.

2.3.3 Differenzierung der OCT-Parameter

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass die Differenzierung und Gewichtung der einzelnen Bildinformationen nicht immer einfach quantifiziert werden kann. Dies dürfe nicht zum Nachteil einer Untersuchungsmethode ausgelegt werden. Es wird kritisiert, dass für die Bewertung verschiedener und heterogen verteilter Variablen keine Lösungsstrategie beschrieben wurde. Der Stellungnehmende forderte, dass im Berichtsplan zwischen den qualitativen und quantitativen Parametern des Prüfverfahrens unterschieden werden soll [2].

Für die Nutzenbewertung ist keine Differenzierung zwischen qualitativen und quantitativen Parametern notwendig. Die Kriterien, nach denen ein diagnostischer Befund oder eine Therapieindikation gestellt oder festgelegt wird, werden nicht im Berichtsplan definiert oder eingegrenzt, sondern ergeben sich aus den eingeschlossenen Studien. Ob in einer Studie sowohl qualitative als auch quantitative Parameter berücksichtigt werden, ist für den Einschluss in die Nutzenbewertung unerheblich. Es ergibt sich daraus kein Änderungsbedarf für den Berichtsplan.

2.3.4 Differenzierung der OCT-Methode

Ein Stellungnehmender merkte an, dass eine Unterscheidung verschiedener OCT-Geräte nur im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans angesprochen wird. Testgütekriterien haben in der klinischen Anwendung eine Bedeutung und es müsse davon ausgegangen werden, dass die Reproduzierbarkeit, Sensitivität und Genauigkeit der Messung in Relation zum Referenzverfahren von Bedeutung sei [3].

Dem Stellungnehmenden wird zugestimmt, dass die Testgüte mit dem Nutzen des diagnostischen Verfahrens indirekt zusammenhängen kann. Im vorläufigen Berichtsplan wird das OCT-Verfahren unter 4.4.5 „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“ mit berücksichtigt. Bei der geplanten Meta-Analyse soll untersucht werden, ob sich aufgrund der zum Einsatz kommenden OCT-Geräte Effektunterschiede ergeben. Es ergibt sich keine Konsequenz für den Berichtsplan.

2.4 Patientenrelevante Endpunkte

2.4.1 Erfassung subjektiver Endpunkte

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass es sich bei den patientenrelevanten Endpunkten Schmerzen, Fremdkörpergefühl und Lebensqualität um subjektive Endpunkte handle, die nur mit validierten Messinstrumenten erfasst werden können.

Dieser Einschätzung wird zugestimmt. Der Berichtsplan verweist bereits darauf, dass subjektive Endpunkte nur dann berücksichtigt werden, wenn sie mit validen

Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden. Es ergibt sich daraus keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.4.2 Zusätzliche relevante Endpunkte

Eine Stellungnahme merkte an, dass die OCT-Diagnostik nicht nur zur Therapiesteuerung diene, sondern auch eine wichtige Methodik sei zur zeitnahen Beurteilung von Exitstrategien und Differenzialdiagnosen. Eine umfassende Würdigung des Wertes der OCT-Diagnostik müsse diese Möglichkeiten einschließen. Weitere relevante Endpunkte, die sich daraus ergeben, seien die Anzahl der Falschdiagnosen und die dadurch verursachten Kosten.

Wenn mithilfe der OCT bei einem Patienten festgestellt wird, dass eine Weiterbehandlung nicht mehr sinnvoll ist oder sogar eine andere Differenzialdiagnose vorliegt, ergeben sich hieraus ebenfalls therapeutische Konsequenzen, beispielsweise eine Beendigung der IVOM. Damit sind auch diese Therapieentscheidungen im Rahmen von Studien hinsichtlich ihrer Effekte auf Mortalität, Morbidität oder gesundheitsbezogener Lebensqualität untersuchbar. Die Durchführung der diagnostischen Maßnahme beeinflusst die patientenrelevanten Endpunkte, indem z. B. eine Intervention vermieden werden kann (vgl. Methoden 4.2 [4]). Kosten zählen jedoch nicht zu den patientenrelevanten Endpunkten. Es ergeben sich daher keine weiteren patientenrelevanten Endpunkte und demzufolge auch keine Konsequenzen für den Berichtsplan.

2.4.3 Nebenwirkungen der Vergleichsmethoden als patientenrelevante Endpunkte

In einer Stellungnahme wurde gefordert, die bekannten Nebenwirkungen der Vergleichsinterventionen als patientenrelevante Endpunkte mit aufzuführen. Eine Prüfung der Endpunkte „Schmerzen“ und „Fremdkörpergefühl“ wird als nicht sinnvoll erachtet mit der Begründung, dass diese der IVOM zugeordnet werden und nicht der Vergleichsintervention. Außerdem solle zwischen direkten und indirekten Nebenwirkungen unterschieden werden.

„Diagnostische Verfahren zeichnen sich dadurch aus, dass ihr gesundheitsbezogener Nutzen (oder Schaden) im Wesentlichen erst dadurch zustande kommt, dass sich ihnen therapeutische oder präventive Verfahren anschließen“ (vgl. Methoden 4.2 [4]). Für die Nutzenbewertung bedarf es daher keiner Unterscheidung zwischen diagnostikvermittelten und therapievermittelten Nebenwirkungen, zumal diese Kausalitätsbewertung im klinischen Einzelfall schwierig und unsicher sein kann. Genau aus diesem Grund ist es Standard in der klinischen Forschung, unerwünschte Ereignisse unabhängig von ihrer mutmaßlichen Ursache zu erfassen [5]. Daher ist es nicht sinnvoll, diagnostikvermittelte und therapievermittelte Nebenwirkungen separat als patientenrelevante Endpunkte zu untersuchen, sodass sich keine notwendigen Änderungen für den Berichtsplan ergeben.

2.5 Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)

In allen Stellungnahmen wurde kritisiert, dass die Nutzenbewertung ausschließlich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) erfolgen soll. Es wurde vorgeschlagen, „Real-Life“-Daten aus der Versorgungsforschung sowie Testgütestudien ergänzend miteinzubeziehen. Es wurde argumentiert, dass ansonsten ein Großteil wissenschaftlicher Erkenntnisse ausgeschlossen werde. Evidenz aus der Versorgungsforschung könne weitere Ergebnisse zur Klärung der Fragestellung liefern. Darüber hinaus wurde angemerkt, dass nur sehr wenige Studien existieren, die für die genannten Fragestellungen herangezogen werden können.

Zur Gewährleistung einer wissenschaftlich gesicherten Basis kommen für die Bewertung von Nutzen und Schaden in der Regel nur Studien mit ausreichender Ergebnissicherheit in Betracht. Für einen Kausalitätsnachweis sind hierbei andere Studientypen als RCTs in der Regel nicht geeignet (vgl. Methoden 4.2 [4]). Das Argument, dass nur sehr wenige Studien höchster Evidenzstufe vorliegen, kann nicht als ausreichende Begründung herangezogen werden, um eine Nutzenbewertung auf Basis von Studien niedriger Evidenz zu rechtfertigen (vgl. Methoden 4.2 [4]). Zu allen hier untersuchten Fragestellungen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Die Berücksichtigung von nicht randomisierten kontrollierten Studien erscheint nicht zielführend, sodass sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan ergibt.

2.6 Systematische Übersichtsarbeiten

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass Autoren eines Cochrane Reviews [6] die Bewertung der OCT bei Patienten mit diabetischem Makulaödem als abgeschlossen ansehen und keine weitere Aktualisierung ihres Reviews beabsichtigen. Nach Ansicht dieser Autoren sei die OCT inzwischen als Referenzverfahren für das DMÖ hinreichend etabliert und akzeptiert. Diese Entscheidung sollte nach Ansicht der Stellungnehmenden im Bewertungsverfahren des IQWiG berücksichtigt werden.

Das hier zitierte systematische Review untersucht die Testgüte der OCT bei Patienten mit DMÖ oder klinisch signifikantem Makulaödem (KSMÖ). Hierfür wird eine systematische Literaturrecherche nach Studien durchgeführt, die eine Bewertung der diagnostischen Genauigkeit der OCT vornehmen. Eine solche Bewertung von Testgütestudien ist in der Nutzenbewertung nicht vorgesehen. Nutzenbewertungen zu diagnostischen Verfahren werden durch das Institut in erster Linie auf Grundlage von Studien durchgeführt, in denen patientenrelevante Endpunkte (und nicht diagnostische Testgüte) betrachtet werden. Hierbei wird die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette berücksichtigt (vgl. Methoden 4.2 [4]). Es ergibt sich daraus keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.7 Informationsbeschaffung

Eine Stellungnahme hat vorgeschlagen, bei der Studiengruppe Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRnet) Studiendaten anzufragen.

Diesem Vorschlag wird gefolgt. Im Berichtsplan wurde dementsprechend eine Ergänzung vorgenommen.

2.8 Unterlagen von Herstellerfirmen

Mehrere Stellungnehmende sind der Meinung, dass Studiendaten bei allen Herstellern der in Deutschland zugelassenen VEGF-Inhibitoren und Kortikosteroidpräparate für die Indikationen nAMD und DMÖ angefragt werden sollten, und forderten, die Anfrage nicht auf die Novartis Pharma GmbH zu beschränken.

Dem Vorschlag wird gefolgt. Es werden weitere Hersteller angefragt. Diese wurden im Berichtsplan mit aufgeführt.

2.9 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der optischen Kohärenztomographie zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration sowie des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie [online]. 29.10.2015 [Zugriff: 17.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3419/2015-10-29_IQWiG-Beauftragung_OCT_Konkretisierung.pdf.
2. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN*OCT consensus. *Ophthalmology* 2014; 121(8): 1572-1578.
3. Liu MM, Wolfson Y, Bressler SB, Do DV, Ying HS, Bressler NM. Comparison of time- and spectral-domain optical coherence tomography in management of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(3): 1370-1377.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015.
URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
5. World Health Organisation. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products [online]. 1995 [Zugriff: 30.05.2016]. (WHO Technical Support Series; Band 850 Annex 3).
URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip13e/whozip13e.pdf>.
6. 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.

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
Bayer Vital GmbH	Dintsios, Charalabos-Markos	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Tilly, Jan-Christoph	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Krankenhausgesell- schaft e. V.	Gäbler-Rohrig, Angela	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. & Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.	Bertram, Bernd	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Reinhard, Thomas	ja	ja	nein	ja	ja	nein
Novartis Pharma GmbH	Färber, Lothar	ja	ja	ja	nein	nein	ja
	Gartner-Freyer, Daniela	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Junkes, Christof	ja	nein	nein	ja	nein	nein
	Ladenburger, Stephan	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Paulus, Eva-Maria	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Puka, Stefan	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Wasmuth, Timo	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Bayer Vital GmbH.....	A 2
A.1.2 – Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.....	A 7
A.1.3 – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. & Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.	A 10
A.1.4 – Novartis Pharma GmbH.....	A 19

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Bayer Vital GmbH

Autoren:

- Dintsios, Charalabos-Markos
- Tilly, Jan-Christoph

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL					GI				
AM					Komm				
INMV					VW				
VuG					Stb. IB				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				



EINGEGANGEN

02. Mai 2016

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 zu:

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

In dem zur Stellungnahme vorliegenden vorläufigen Berichtsplan zu dem oben genannten Verfahren, stellt das IQWiG das geplante Vorgehen zur Bewertung des Nutzens 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. Festlegung der Prüf- und Vergleichsintervention
2. Festlegung patientenrelevanter Endpunkte
3. Berücksichtigte Studientypen
4. Anforderung von Unterlagen von Herstellerfirmen

1. Festlegung der Prüf- und Vergleichsintervention

Zur Überprüfung des Nutzens der OCT bei der Diagnose und Therapiesteuerung von retinalen Erkrankungen plant das IQWiG den Vergleich des OCT allein oder in Kombination mit anderen diagnostischen Methoden.

29. April 2016

Jan-Christoph Tilly

Bayer Vital GmbH
PH Market Access
Strategy & Operations

Deutschland

Tel. [REDACTED]
Fax [REDACTED]

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

Geschäftsführer:
Frank Schöning

Vorsitzender des
Aufsichtsrats:
Manfred Vehreschild

Sitz der Gesellschaft:
Leverkusen
Amtsgericht Köln
HRB 49226



Als Vergleichsintervention soll hierbei jegliche andere diagnostische Strategie infrage kommen, die kein OCT beinhaltet oder eine alternative diagnostische Strategien unter Einbeziehung der OCT.

Bayer weist darauf hin, dass im Zusammenhang der Behandlung einer nAMD oder eines DMÖ auch das Vermeiden einer diagnostischen Maßnahme als alternatives Instrument zur Therapiesteuerung in Betracht kommt kann und somit in der Bewertung als Vergleichsintervention berücksichtigt werden sollte. Die Fragestellung sollte demnach entsprechen konkretisiert werden.

2. Festlegung patientenrelevanter Endpunkte

Das IQWiG plant die Bewertung des Nutzens 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

Subjektive Endpunkte sollen nur dann berücksichtigt werden, wenn sie mit validen Messinstrumenten erfasst werden können. Hierbei ist festzuhalten, dass es sich nach unserem Verständnis bei folgenden



Endpunkten um subjektive Endpunkte handelt, die nur mit validierten Messinstrumenten erfasst werden können:

- Schmerzen
- Fremdkörpergefühl
- HRQoL

3. Berücksichtigung der Studientypen

Das IQWiG plant zur Ermittlung des Nutzens der OCT für alle im vorläufigen Berichtsplan genannten Interventionen und Endpunkte eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) durchzuführen.

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. Bei der Beurteilung von Therapieschemata sollten beispielsweise Aspekte wie die Auswirkungen auf die Adhärenz mit berücksichtigt werden. Zum Schließen solcher Datenlücken, sollten Erkenntnisse aus RLE entsprechend in diesem Verfahren Berücksichtigung finden.

4. Anforderung von Unterlagen von Herstellerfirmen

Zur Beschaffung von relevanten Informationen zur Bewertung der OCT bei der Diagnose und Therapiesteuerung von IVOMs bei einer nAMD oder eines DMÖ, führt das IQWiG in seinem vorläufigen Berichtsplan verschiedene Schritte an. Unter Anderem plant es Unterlagen von Herstellern der in Deutschland zugelassenen VEGF-Inhibitoren anzufordern. Ziel dieses Vorgehens ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren, bei denen die OCT zur Diagnostik und/oder zur



Therapiesteuerung eingesetzt wird. Das IQWiG plant in diesem Zusammenhang die Novartis Pharma GmbH anzufragen.

Bayer bittet hiermit um eine Erläuterung der Rationale, die Anfrage zu Studiendaten auf die der Novartis Pharma GmbH zu begrenzen, obwohl die Firma Bayer ebenfalls Hersteller eines in Deutschland zugelassenen VEGF-Inhibitors und die Firma Pharm-Allergan GmbH Hersteller eines in Deutschland zugelassenen intravitreal applizierbaren Steroidimplantats für die Behandlung eines DMÖ sind.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "J. Tilly", with a long horizontal line extending to the right.

Jan-Christoph Tilly
Manager Access Manager

A.1.2 – Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

- Gäbler-Rohrig, Angela

Ressort	Info	Rückm.	Bes.	Verf.	Ressort	Info	Rück.	Bearb.	Verbl.
IL					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VuG					Stb. IB				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
-Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan <D15-01>
Im Mediapark 8 (Köln Turm)

50670 Köln

-vorab per E-Mail und Fax-



Bundesverband der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik Deutschland

DEZERNAT VI / MEDIZIN II

Telefon +49 30 39801-
Fax +49 30 39801-
E-Mail @dkgev.de

Datum 27.04.2016

EINGEGANGEN

29. April 2016

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum vorläufigen Berichtsplan D15-01 „Optische Kohärenztomographie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie“

Sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit, zum oben genannten vorläufigen Berichtsplan Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns.

Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a Abs. 3, 1. SGB V am 03.11.2015 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur optischen Kohärenztomographie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie beauftragt.

Der spätere Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA nach § 135 Absatz 1 SGB V (Methodenbewertung ambulant) darstellen.

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) nimmt zum vorliegenden vorläufigen Berichtsplan des Instituts wie folgt Stellung:

Die in Auftrag gegebene Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes des diagnostischen Verfahrens optische Kohärenztomographie sollte u.E. nicht allein ggf. vorhandene randomisiert kontrollierten Studien sondern beispielsweise auch Studien zur diagnostische Testgüte berücksichtigen. Die von Ihnen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf ausschließlich RCT halten wir für nicht zielführend. Die Einschränkungen führen dazu, dass ein Großteil wissenschaftlicher Erkenntnisse von vornherein ausgeschlossen bleibt.

Wir möchten, wie auch in den an den G-BA ergangenen ersten Einschätzungen des Berufsverbandes der Augenärzte (BVA) ausführlich dargestellt, darauf hinweisen, dass die OCT nicht als Diagnostik-Alternative verstanden werden darf, sondern vielmehr eine zusätzliche nicht-invasive Ergänzung der Diagnostik der Netzhaut insbesondere der Makula darstellt.

Zu berücksichtigen ist ferner, dass die OCT-Untersuchung mit Messung der Netzhautdicke fester Bestandteil von Zulassungsstudien der intravitrealen Medikamente bei diabetischem Makulaödem ist. In der erst 2015 aktualisierten Nationalen Versorgungsleitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ wird die OCT zudem „zur Indikationsstellung und Verlaufskontrolle einer Therapie des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten“ mit dem stärksten Empfehlungsgrad („Soll“) empfohlen.¹

Auch in der Stellungnahme „Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien“ der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte wird eine OCT-Untersuchung als Basis für die Verlaufsbeobachtung als zentral angesehen.²

Abschließend möchten wir zum Satz „Für die medikamentöse Behandlung der nAMD und des DMÖ stehen sowohl vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) als auch...zur Verfügung“ anmerken, dass hier treffender von „**Antagonisten** der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren)“ gesprochen werden sollte.

Mit freundlichen Grüßen
Der Hauptgeschäftsführer
Im Auftrag



Angela Gäbler-Rohrig
Referentin, Fachärztin für Augenheilkunde
Dezernat Medizin II

¹ 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; [cited: 27.04.2016]; DOI: 10.6101/AZQ/000244

² Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA; Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien; November 2014; Internet: [http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie bei der neovask Therapeut Strategie.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie%20bei%20der%20neovask%20Therapeut%20Strategie.pdf), 27.04.2016

A.1.3 – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. & Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.

Autoren:

- Bertram, Bernd
- Reinhard, Thomas



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft

Gesellschaft für Augenheilkunde

EINGEGANGEN
03. Mai 2016

**Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. zum vorläufigen Berichtsplan 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 24.03.2016

beauftragt vom Gemeinsamen Bundesausschuss,

Unterausschuss Methodenbewertung am 03.11.2015 gemäß §135 Abs.1 SGB V

1. Anmerkungen zur Projekt-spezifischen Methodik

A) Prüf- und Vergleichsintervention (4.1.2)

Es ist nachvollziehbar, dass - ohne Kenntnis der Studien und Literatur - erst einmal ergebnisoffen nach dem geeigneten oder den möglichen Komparatoren gesucht werden soll. Als Anforderung an die Vergleichsintervention wird im vorläufigen Berichtsplan allein gefordert, dass keine Anwendung der optischen Kohärenztomographie (OCT) enthalten sein dürfe und Uniformität bestehen müsse (Seite 5, 6. Absatz: „nicht wesentlich unterscheiden“).

Somit bleibt der vorläufige Berichtsplan in einem wesentlichen Punkt aber auch sehr unpräzise und suggeriert, dass es bisher - vor der Einführung der OCT - keinen diagnostischen Standard gegeben hätte.

Alternativ und sinnvoller wäre ein Ansatz, der die von den nationalen und internationalen Fachgesellschaften genannte Diagnostik zumindest als Teil der zu untersuchenden Interventionen schon einmal berücksichtigen würde. So ist für die Diagnosestellung eine Kombination aus Ermittlung des bestkorrigierten Visus, Untersuchung des Augenhintergrunds und Fluoreszein-Angiographie etabliert.

Je konkreter zumindest einige Vergleichsinterventionen im Berichtsplan benannt sind, umso genauer kann bereits zum jetzigen Zeitpunkt definiert werden, welche Patienten-relevanten Endpunkte von Bedeutung sein dürften (siehe B).

Obwohl der Bericht methodische Defizite in der Bewertung einzelner Untersuchungsmethoden für die Erstdiagnose (Ziel 1) oder Aktivitätsbestimmung (Ziel 2) identifizieren und aufzählen kann, sollten auch indirekte Hinweise aus Studien niedrigerer Evidenzstufen, d.h. ohne prospektiv randomisierte Vergleichsinterventionen, berücksichtigt werden [1-3].

So ist eine systematische Übersicht sinnvoll, mit welchen Prüfinterventionen für die betroffenen Erkrankungen die Diagnose gesichert wird.

Es darf nicht von vornherein als Nachteil einer untersuchten Untersuchungsmethode ausgelegt werden, wenn eine Differenzierung und Gewichtung der einzelnen Bildinformationen nicht immer einfach quantifiziert werden kann. Ein wesentlicher Aspekt der OCT-Auswertung ist die bildliche Bewertung vieler Schichten eines Sektorscans (vergleichbar mit Computertomographien, bei denen man auch nicht nur quantitative Werte auswertet). Der vorläufige Berichtsplan beschreibt keine Lösungsstrategien für die Bewertung verschiedener und heterogen verteilter Variablen.

Für die Vergleichsinterventionen sind zudem absolute und relative Kontraindikationen zu identifizieren. Hier sind also u.a. Szenarien mit bestimmter Häufigkeit gegeben, in denen bestimmte Prüf- oder Vergleichsinterventionen nicht zum Einsatz kommen dürfen. Der Prüfplan sollte aber kritisch bewerten, ob solche Situationen den Einsatz einer non-invasiven Bildgebung zwingend erforderlich machen können.

B) *Patientenrelevante Endpunkte*

Für die patientenrelevanten Endpunkte sollten vorab bereits bekannte Nebenwirkungen der Vergleichsmethoden genannt werden. Diese Nebenwirkungen könnten vermieden werden, falls durch die OCT eine der zwei anderen üblichen morphologischen Untersuchungen (Fundus-Untersuchung, Fluoreszein-Angiographie) vermieden werden könnte. Als Mindestforderung sollte somit aufgeführt sein:

- akutes Engwinkelglaukom (Pupillenerweiterung zur Fundus-Untersuchung und Fluoreszein-Angiographie)
- Blendung, Lichtexposition (Fundus-Untersuchung, Fluoreszein-Angiographie)
- Übelkeit, Erbrechen, anaphylaktischer Schock (Fluoreszein-Angiographie)
- toxische Dermatitis, Hautinfektionen (Fluoreszein-Angiographie)

Bei der OCT ist im Gegensatz zur Fundus-Untersuchung und Fluoreszein-Angiographie meist keine Pupillenerweiterung erforderlich. Blendung und Lichtexposition sind in der Regel bei der OCT-Untersuchung geringer als bei der Fundus-Untersuchung und Fluoreszein-Angiographie. Dazu sind uns zwar keine Studien bekannt, aber dies ergibt sich aus den Gegebenheiten der Untersuchungen zwangsläufig. Die weiteren genannten Risiken der invasiven Fluoreszein-Angiographie treten wegen fehlender Fluoreszein-Injektion bei der OCT nicht auf.

Nicht sinnvoll ist die Prüfung der Endpunkte „Schmerzen“ und „Fremdkörpergefühl“ (Seite 5, 4.1.3). Diese müssen eindeutig nicht der Vergleichsintervention, sondern der intravitrealen operativen Medikamentenapplikation (IVOM) zugeordnet werden. Deswegen ist deren Häufigkeit nur abhängig von der Zahl der durchgeführten IVOM.

Für die Bewertung im Rahmen des Untersuchungsziels 2 darf zudem nicht unklar bleiben, welche Endpunkte in direktem Zusammenhang mit der Fragestellung (Informationsgehalt und Einfluss der OCT-Untersuchung) stehen, oder z.B. mit der Einflussgröße „Anzahl der IVOM-Behandlungen“ verknüpft sind.

Die Mindestforderung wäre, für das Untersuchungsziel 2 zwischen direkten und indirekten Nebenwirkungen als Endpunkten zu unterscheiden. Unter den indirekten Parametern ist die Häufigkeit der Behandlungen, somit auch wegen des erhöhten Erblindungsrisikos das kumulative Endophthalmitis-Risiko [4] und - weniger schwerwiegend - der Aufwand für Patienten und Angehörige für die Fahrt zur OP und die Dauer des Aufenthaltes im OP-Zentrum, die Pupillenerweiterung mit Blendung und Lichtscheu und mögliche Schmerzen oder Fremdkörpergefühl zu erfassen.

C) *Differenzierung der OCT-Parameter*

Für den Berichtsplan sollten die qualitativen und quantitativen Parameter des Prüfverfahrens unterschieden werden [5].

D) Differenzierung der OCT-Methode

Die Unterscheidung von Time-Domain- und Spectral-Domain-Geräten wird zwar auf Seite 2 der Einleitung angesprochen. Auch wenn auf eine Betrachtung von Testgütekriterien ganz verzichtet werden soll (Seite 6, 4.14), die in der klinischen Anwendung eine Bedeutung haben, muss davon ausgegangen werden, dass die Reproduzierbarkeit, Sensitivität und Genauigkeit der Messung in der Relation zu Referenzverfahren von Bedeutung sind [6]. Ansonsten sind falsche Schlussfolgerungen zu befürchten - insbesondere dann, wenn ältere Studien in die Auswertung eingeschlossen werden.

Demgegenüber ist die OCT-Angiographie ein noch so junges Verfahren, dass die Detektion von relevanten Studien für die Fragestellung nicht zu erwarten ist [7,8].

E) Untersuchungsziel 3

Es ist unklar, inwieweit das Untersuchungsziel 3 (OCT-Anwendungsstrategie) sinnvoller Gegenstand der Untersuchung ist.

Erstens entspricht die Thematik streng genommen nicht dem Untersuchungsauftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Zweitens sind keine aussagekräftigen Studien zu erwarten, die die Bedeutung der OCT in Bezug zu verschiedenen Therapie-Algorithmus klären könnten. Die diagnostische Methode der OCT unterscheidet sich nicht - unabhängig davon, ob sie z.B. in einem *pro re nata* (PRN) oder *treat-and-extend* (T&E) Schema eingesetzt wird. Die Entscheidungen zur Wiederbehandlung werden in den meisten Fällen nach den identischen morphologischen Kriterien getroffen. Alleinigere Unterschied ist, dass die Therapieschemata (siehe auch Nennung unter 4.4.5) sich nur in der Häufigkeit des Einsatzes der Diagnostik und der Therapie unterscheiden. Einige randomisierte kontrollierte Studien wie die RETAIN- oder LUCAS-Studie haben zudem biphasische Studiendesigns (T&E nach PRN-Beginn oder fixer Behandlung) [9,10]. Durch die zum Teil sogar für individuelle Patienten unterschiedlichen langen Anteile der sequentiellen Abfolge der Anwendungsstrategien sind die Anteile von Diagnostik und Therapie nur schwer zu trennen.

Drittens ist die OCT-Diagnostik auch Bestandteil der Zulassung von Wirkstoffen und medizinischen Fachinformationen, ohne dass verschiedene OCT-Anwendungsstrategien unterschieden werden.

Im Interesse einer effizienten Berichterstattung sollten besser Zeit und Ressourcen des IQWiG geschont werden und der Fokus auf Untersuchungsziel 1 und 2 beschränkt bleiben.

Bekannt ist aus randomisierten Studien, dass ein Abweichen von dem starren monatlichen Behandlungsschema über 24 Monate in den Zulassungsstudien, das - egal ob mit PRN oder Treat&Extend - zu einer deutlich geringeren IVOM-Zahl führt, zu gleich guten funktionellen Ergebnissen führt, wobei in diesen Studien OCT-Diagnostik eingesetzt wird. Die wesentliche Frage für das IQWiG ist, ob auch ohne OCT-Einsatz gleich gute funktionelle Ergebnisse erzielt werden können.

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

A) *DRCR.net*

Daten der DRCR-Studiengruppen zu für die Fragestellung relevanten IVOM-Therapien sind zwar publiziert, aber noch nicht im Hinblick auf die Bedeutung der OCT-Diagnostik bewertet worden. Dennoch sind die Daten der Studien, die unabhängig von Unternehmern (pharmazeutisch, medizintechnisch) generiert wurden, vermutlich öffentlich zugänglich. Auch wenn die Datensätze keine prospektive Stratifizierung (Behandlung mit vs. ohne OCT) aufweisen, ist eine quantitative Bewertung möglich, zu welchem Anteil OCT-Parameter zu einer Wiederbehandlung geführt haben.

Kontakt kann über drcrnet@jaeb.org oder die entsprechende Internet-Seite aufgenommen werden.

B) *Abfrage bei pharmazeutischen Unternehmern*

Es ist zwar nachvollziehbar, dass sich das IQWiG wegen des Wissens um die im Oktober 2014 abgebrochene OCTAVE-Studie (NCT01780935) für die Initiierung der Methodenbewertung explizit die Kontaktaufnahme mit dem pharmazeutischen Unternehmer Novartis nennt (Seite 9, 4.2.2.4).

Weil aber die Datengrundlage möglichst breit sein sollte, schlagen wir vor, keinen Hersteller von vorneherein auszuschließen. Zumindest sollten alle Hersteller mit zugelassenen Präparaten in den betreffenden Indikationen angefragt werden, Daten aus den eigenen Zulassungsstudien vorzulegen, und um eine eigenständige Bewertung der Methode für die Basisdiagnostik und Wiederbehandlung gebeten werden.

Somit sind auch folgende Unternehmen zu kontaktieren:

- Aflibercept:
Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin, Deutschland
- Dexamethason:
Pharm-Allergan GmbH
Westhafenplatz 6-8
60327 Frankfurt am Main, Deutschland
- Fluocinolon:
Alimera Sciences Ophthalmologie GmbH
Cicerostraße 21
10709 Berlin, Deutschland

C) *Systematische Übersichten*

Systematische Übersichtsarbeiten sind bereits unter 4.2.2.1 benannt. Es sollte berücksichtigt werden, wenn Autoren der *Cochrane Collaboration* beispielsweise keine weiteren Bewertungen zur OCT für das diabetische Makulaödem folgen lassen werden, nachdem die letzte Bewertung eine so eindeutige Positionierung der OCT als notwendiges Referenzverfahren für das diabetische Makulaödem gezeigt hatte. [11]



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft

Gesellschaft für Augenheilkunde

Es ist verständlich, dass das IQWiG den Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss umsetzt, indem die Bewertung lediglich auf die beiden genannten Indikationen beschränkt bleibt.

Dennoch sollte in Erinnerung gerufen und berücksichtigt werden, dass die optische Kohärenztomographie und intravitreale Medikamentenapplikation für mindestens vier weitere Erkrankungen Medikamentenzulassungen bestehen: die choroidale Neovaskularisation bei Kurzsichtigkeit (Aflibercept, Ranibizumab), das Makulaödem infolge retinaler Venenverschlüsse (Aflibercept, Ranibizumab, Dexamethason), das Makulaödem im Rahmen nicht-infektiöser Entzündungen (Dexamethason) sowie das vitreoretinale Traktionssyndrom (Ocriplasmin).

Folgende Punkte sollten für den endgültigen Berichtplan korrigiert werden:

1. Seite 1, 3. Absatz, Zeile 1: Statt „Diabetiker“ wird allgemein der Begriff „Menschen mit Diabetes“ favorisiert.
2. Seite 1, 3. Absatz, Zeile 10,11: "Das Ödem in der Makula entsteht durch die erhöhte Permeabilität neu gebildeter Gefäße." Wie einige Zeilen zuvor richtig festgestellt, entsteht ein Ödem nicht nur bei der proliferativen DR. Durch die Freisetzung des Faktors VEGF und entzündliche Veränderungen der Gefäßwände wird auch die Permeabilität der physiologischen Gefäße erhöht.
3. Seite 2: Anstelle „stehen sowohl vaskuläre endothelialer Wachstumsfaktoren (VEGF-Inhibitoren) ... zur Verfügung..“ wäre richtig: „... stehen sowohl Hemmer vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktoren ... zur Verfügung...“
4. Seite 2, 1. Absatz, Zeile 12,13: „Außerdem lässt sich auf den Aufnahmen der SD-OCT ein spezifisches anatomisches Areal auf der Netzhaut identifizieren, was insbesondere für die Verlaufsuntersuchungen von Vorteil sein könnte [13,15].“ Diese Aussage ist schwer verständlich formuliert.
 - a) Mit dem „anatomischen Areal“ kann einerseits gemeint sein, dass einzelne Schichten und Strukturen innerhalb der Netzhaut identifiziert werden können. So erlaubt die Beurteilung der Integrität der ellipsoiden Zone prognostische Aussagen bzw. die Differenzierung unterschiedlicher Ödemtypen eine Zusatzinformation in Bezug auf das Ansprechen.
 - b) Andererseits kann damit angesprochen werden, dass eine Zuordnung des Querschnittsbilds zum Aufsichtsbild der Netzhaut den Bezug zu einer bestimmten Lokalisation der Netzhaut ermöglicht. Somit kann eine Verlaufsuntersuchung an der identischen Lokalisation erfolgen, was den unmittelbaren Vergleich zweier Bilder ermöglicht.

Literatur:

1. 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;122(2):399-406
2. Castillo MM, Mowatt G, Lois N, Elders A, Fraser C, Amoaku W, Burr JM, Lotery AJ, Ramsay CR, Azuara-Blanco A. Optical coherence tomography for the diagnosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2014; 28(12):1399-40
3. 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
4. McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *RETINA* 31:654–661, 2011
5. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF; International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014 Aug;121(8):1572-8
6. Liu MM, Wolfson Y, Bressler SB, Do DV, Ying HS, Bressler NM. Comparison of time- and spectral-domain optical coherence tomography in management of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1370-7
7. Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, Iafe NA, Sadda SR, Bonini Filho MA, De Carlo TE, Waheed NK, Duker JS, Sarraf D. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015 Oct;160(4):739-48
8. Roisman L, Zhang Q, Wang RK, Gregori G, Zhang A, Chen CL, Durbin MK, An L, Stetson PF, Robbins G, Miller A, Zheng F, Rosenfeld PJ. Optical Coherence Tomography Angiography of Asymptomatic Neovascularization in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2016
9. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2015, E-Pub
10. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):146-52
11. 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
12. Steel DH, Downey L, Greiner K, Heimann H, Jackson TL, Koshy Z, Laidlaw DA, Wickham L, Yang Y. The design and validation of an optical coherence tomography-based classification system for focal vitreomacular traction. *Eye (Lond)*. 2016 Feb;30(2):314-25

A.1.4 – Novartis Pharma GmbH

Autoren:

- Färber, Lothar
- Gartner-Freyer, Daniela
- Junkes, Christof
- Ladenburger, Stephan
- Paulus, Eva-Maria
- Puka, Stefan
- Wasmuth, Timo

Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zu: „Optische Kohärenztomografie (OCT) bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie diabetischer Retinopathie mit Makulaödem; Vorläufiger Berichtsplan; Auftrag: D15-01; Version: 1.0, Stand: 24.03.2016“

Autoren: Dr. Stephan Ladenburger, Stefan Puka, Dr. Lothar Färber, Dr. Eva-Maria Paulus, Dr. Christof Junkes, Dr. Timo Wasmuth, Dr. Daniela Gartner-Freyer
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, 90429 Nürnberg

Die Novartis Pharma GmbH nimmt wie folgt zum vorläufigen Berichtsplan Stellung:

Allgemeine Anmerkungen

1. Novartis Pharma GmbH als einzige angefragte Herstellerfirma

Im Abschnitt 4.2.2.4 des vorläufigen Berichtsplans wurde vermerkt, dass lediglich die Novartis Pharma GmbH als Hersteller angefragt wurde. Im Methodenabschnitt wird unter dem Absatz 4.1.1 darauf hingewiesen, dass in die Bewertung Studien mit Patienten mit nAMD und DMÖ aufgenommen werden, bei denen intravitreale VEGF-Inhibitoren (oder bei DMÖ auch Steroide) appliziert werden. Neben der Novartis Pharma GmbH vertreiben noch weitere pharmazeutische Unternehmen Präparate die entweder zur Gruppe der intravitreal zu applizierenden VEGF-Inhibitoren gehören oder besagte Steroide bei DMÖ Patienten.

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

1. Vorschlag zur Einbeziehung von Real Life Daten aufgrund niedriger Evidenz bzw. geringer Anzahl verfügbarer RCTs

Für den zu erstellenden Bericht werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Nach unserem Wissensstand gibt es aber in diesem Bereich nur sehr wenige Studien, die den Einsatz von OCT im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren bei nAMD und DMÖ Patienten untersuchen. Eine Vielzahl von Real Life Daten liefert allerdings Erkenntnisse zum Einsatz von OCTs im ophthalmologischen Bereich. Diese könnten ergänzend zu einer Nutzenbewertung herangezogen werden.

2. Vorschlag zum Einschluss zusätzlicher relevanter Endpunkte

OCT-Diagnostik in der Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung der altersbedingten Makuladegeneration dient nicht nur zur Therapiesteuerung (Wiederbehandlung mit anti-VEGF), sondern ist auch eine wichtige Methodik zur zeitnahen Beurteilung von Exitstrategien und auftretenden Differentialdiagnosen wie z.B.:

- Form und Ausprägung der Abhebung des retinalen Pigmentepithels (Kellner und Wachtlin, 2008)

- Abgrenzung einer CNV von konfluierenden Drusen die mit einer leichten drusenoiden RPE-Abhebung einhergehen (Kellner und Wachtlin, 2008).
- Abgrenzung zu CNV aufgrund anderer Grunderkrankungen oder Veränderungen aufgrund von Veränderungen im Sinne einer zentralen serösen Chorioretinopathie (Kellner und Wachtlin, 2008).
- Abbruch der Behandlung aufgrund von fibrotischer Umwandlung der CNV oder RPE-Atrophie (Stellungnahmen der FG zu AMD, 2014).

Eine umfassende Würdigung des Wertes der OCT-Diagnostik muss unseres Erachtens die genannten Möglichkeiten einschließen.

Als zusätzliche relevante Endpunkte wären die Anzahl der Falschdiagnosen und dadurch verursachte Kosten bzw. die Verzögerung einer adäquaten Therapie denkbar.

Nicht vollzogene Therapieabbrüche aufgrund fibrotischer Umwandlung oder RPE-Atrophie verursachen Kosten für das Gesundheitssystem und setzen den Patienten unnötige Risiken durch die weitergeführte Therapie aus. Eine realistische Abschätzung des Anteils nichtvollzogener Therapieabbrüche kann auch durch die Einbeziehung von Real-Life Studien gelingen.

Literatur:

Kellner, U., Wachtlin, J. 2008; Retina, Thieme, 2008, ISBN: 978-3-13-143881-2

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, 2014 (<http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme-Anti-VEGF-Therapie-bei-der-neovaskulären-Therapeutische-Strategie-Nov-2014-final.pdf>)