



Spitzenverband

GKV-Spitzenverband · Reinhardtstraße 28 · 10117 Berlin
Herrn
Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des UA Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Diedrich Bühler
Ref. Methodenbewertung

Tel.: 030 206288-1302
Fax: 030 206288-81302

Diedrich.Buehler@
gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband
Postfach 04 05 65 · 10063 Berlin
Reinhardtstraße 28 · 10117 Berlin
www.gkv-spitzenverband.de

03.03.2015

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

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

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

Zur Methode OCT

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

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

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

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

Indikationen und indikationsbezogene Zielsetzungen

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

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

Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration (nAMD)

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

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

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

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

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

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

Diabetische Retinopathie (DR)

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

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

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

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

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

Nutzen und Notwendigkeit

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

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

Vorgetragene Notwendigkeit

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

Verfügbare Nutzenbelege

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wirtschaftlichkeit

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

Priorisierung

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

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

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

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Diedrich Bühler

Anlage:

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

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