

Bundesversicherungsamt
Dr. C. Treusch
Friedrich-Ebert-Allee 38

53113 Bonn

BVA & DOG
c/o DOG-Geschäftsstelle
Platenstr. 1
80336 München
T: (089) 5505 768 0
F: (089) 5505 768 11
geschaeftsstelle@dog.org

Per E-Mail an:
referat_312@bvamt.bund.de

Düsseldorf/München, 22. August 2019

**Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des
Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. zu den „Erläuterungen zum Entwurf der
Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und
Berechnungsverfahren für das RSA-Ausgleichsjahr 2020“ vom 12. Juli 2019
[Ihr Zeichen: AZ 312 –5572.11–88/2019]**

Sehr geehrte Frau Dr. Treusch,

bezugnehmend auf die „Erläuterungen zum Entwurf der Festlegung von Morbiditätsgruppen,
Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das RSA-
Ausgleichsjahr 2020“ vom 12. Juli 2019 [Ihr Zeichen: AZ 312 –5572.11–88/2019] übersenden wir
Ihnen anbei die Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des
Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. mit der Bitte um Kenntnisnahme und
Berücksichtigung im Rahmen des Festlegungsverfahrens.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung,

mit besten Grüßen,



Prof. Dr. Bernd Bertram
Vorsitzender
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands



Prof. Dr. Thomas Reinhard
Generalsekretär
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft

Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. zu den „Erläuterungen zum Entwurf der Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das RSA-Ausgleichsjahr 2020“ vom 12. Juli 2019

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. begrüßen grundsätzlich, dass für das Ausgleichsjahr 2020 zwei spezifische Augenerkrankungs-HMG gebildet werden sollen, nämlich HMG 222 „Makuladegeneration“ und HMG 223 „Retinopathien und sonstige Affektionen der Netzhaut“. Damit wird den für den Patienten wie kostenmäßig relevanten Netzhauterkrankungen am Auge im RSA Rechnung getragen.

Dagegen wird die Einschränkung der Therapiefreiheit durch Nicht-Berücksichtigung von Verordnungen von Bevacizumab für die Therapie der feuchten AMD als aus medizinischen Gründen nicht vertretbar und damit als nicht sachgerecht abgelehnt.

In seinen „Erläuterungen zum Entwurf der Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das RSA-Ausgleichsjahr 2020“ vom 12. Juli 2019 weist auf S. 158ff das Bundesversicherungsamt (BVA) auf die Problematik hin, dass die Diagnose „Makuladegeneration“ nur aus einem einzigen ICD-Kode: H35.3 „Degeneration der Makula und des hinteren Poles“ besteht, und damit eine Differenzierung nach „trockener“ und „feuchter“ AMD anhand des ICD-Kodes nicht möglich sei. Um aus den circa eine Million AMD-Versicherten insbesondere die Versicherten abzugrenzen, die an der „feuchten“ AMD erkrankt sind, schlägt das BVA eine Differenzierung nach eingesetztem Arzneimittel vor. Der Arzneimittelbezug soll gemäß den Ausführungen im Entwurf ausschließlich über die für die AMD-Therapie zugelassenen Präparate erfolgen. Dies ist unseres Erachtens nicht sachgerecht und führt potentiell zu einem Fehlanreiz, der den Einsatz von Bevacizumab zur Behandlung der „feuchten“ AMD (neovaskuläre AMD - nAMD) zukünftig verhindern könnte. Dies ist aus medizinischer Sicht inakzeptabel aus folgenden Gründen:

Für die Behandlung der nAMD stehen derzeit in der klinischen Praxis ausschließlich Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab zur Verfügung. Pegaptanib ist inzwischen aufgrund der unterlegenen Effektivität vom Markt genommen und Verteporfin findet nur im Rahmen der Photodynamischen Therapie (PDT) Anwendung, die nur noch bei der Sonderform der polypoidalen chorioidalen Vaskulopathie (PCV) in Betracht kommt. Somit stellen diese beiden Präparate für die AMD keine Relevanz dar (1–4). Bei einem Ausschluss von Bevacizumab blieben nur noch zwei Präparate, Ranibizumab und Aflibercept, zur Therapie übrig.

Wie im Folgenden anhand der internationalen Studienlage detailliert belegt wird, sind die Medikamente Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept in der Therapie der fAMD hinsichtlich Ergebnisqualität und Risikoprofil gleichwertig:

Bevacizumab weist im „off-label use“ basierend auf den Ergebnissen der CATT-Studie, die von den amerikanischen Institutionen National Eye Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services beauftragt wurde (5,6) und der vom britischen National Institute for Health Research beauftragten IVAN-Studie (7,8) die gleiche Effektivität auf wie Ranibizumab und auch das

Nebenwirkungsprofil wurde als gleichwertig eingestuft. Ein 5-Jahre follow-up der CATT-Studie hat das Ergebnis ebenfalls nochmals bestätigt (9). Eine kürzlich vom U.S. Department of Veterans Affairs publizierte Meta-Analyse hat die Effektivität von Aflibercept, Bevacizumab und Ranibizumab bei nAMD bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte der bestkorrigierten Sehschärfe und der Lebensqualitätsindikatoren sowie des Nebenwirkungsprofils eruiert und keine signifikanten Unterschiede feststellen können: „Keine der eingeschlossenen Studien haben einen klinisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Sehschärfe zwischen den drei Wirkstoffen feststellen können. ... Insgesamt konnte kein klinisch signifikanter Unterschied für einen Vorteil hinsichtlich der Effektivität oder des Sicherheitsprofils zwischen den drei Wirkstoffen festgestellt werden. Aflibercept und Ranibizumab waren gegenüber ausgezeimtem Bevacizumab jedoch signifikant unterlegen bezüglich der Kosteneffizienz.“(10). Eine Literaturrecherche unter Einbezug des Cochrane Methodology Register hat im Rahmen einer Meta-Analyse von sechs randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit 2.612 Patienten (1.292 Patienten in der mit Bevacizumab behandelten Gruppe und 1.320 Patienten in der mit Ranibizumab behandelten Gruppe) diese Ergebnisse in 2015 ebenfalls bestätigt (11). Ferner wurde im März dieses Jahres ein neuer Cochrane Review unter Einbezug von 16 RCT mit 6.347 Patienten veröffentlicht. Bei gleichem Therapieschema weisen Ranibizumab und Bevacizumab die gleichen Ergebnisse bezüglich der Sehschärfe auf. Die Autoren des Reviews fassen zusammen, dass „die follow-up Ergebnisse nach einem Jahr ähnliche Ergebnisse aufweisen trotz der signifikant niedrigeren Kosten von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab.“ Als häufigste Nebenwirkungen der intravitrealen Medikamenteneingabe wurden Entzündungszustände und ein erhöhter Augeninnendruck verzeichnet, wobei die schwerwiegendste Komplikation, eine Endophthalmitis, in weniger als 1% der Fälle verzeichnet wurde und kein signifikanter Unterschied im Nebenwirkungsprofil von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab festgestellt werden konnte (12).

Zur Behandlung der nAMD ist die Vielfalt des Therapiespektrums überdies ebenfalls relevant, um Therapiewechsel zu ermöglichen. Aufgrund der in der Regel über einige Jahre häufig erforderlichen Therapien bei nAMD bedarf es zur Sicherstellung der Vermeidung einer Erblindung nicht nur der engmaschigen Kontrolle des Ansprechens der Patienten auf die Behandlung, sondern auch Optionen zum Therapiewechsel. Studien haben gezeigt, dass ein Wechsel der Medikamente bei Patienten sinnvoll ist, die im Rahmen einer Monotherapie eine Tachyphylaxie (ein abnehmendes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie über Zeit) entwickeln. Eine Studie hat den Wechsel zwischen Aflibercept und Bevacizumab bei nAMD-Patienten untersucht und einen Vorteil in der Möglichkeit zum Wechsel (vice versa) zwischen den Präparaten bei einer mehrjährigen Monotherapie belegt (13). Das Erhalten von Bevacizumab als Therapieoption bei der nAMD ist aus medizinischer Sicht unerlässlich für eine effektive Behandlung. Aufgrund der breiten Evidenzbasis für die vergleichbare Effektivität und der potentiellen Nebenwirkungen von Bevacizumab gegenüber den zugelassenen Präparaten ist die Erhaltung der Therapieoption von Bevacizumab aus medizinischer Sicht unbedingt sicherzustellen.

Die Begründung für die Nicht-Berücksichtigung von Bevacizumab ist aus unserer Sicht ebenfalls nicht nachvollziehbar. Es wird angeführt, dass „die Information, dass für einen Versicherten beides, Sonder-PZN (Sonder-Pharmazentralnummer) und eine PZN für Fertigarzneimittel mit Bevacizumab, abgerechnet wurden, ... im Umkehrschluss jedoch keinen eindeutigen Schluss auf Makuladegeneration mit Bevacizumab-Therapie zulässt“. Dies würde den Fall der gleichzeitigen Bevacizumab-Behandlung der nAMD und eines für die Behandlung mit Bevacizumab zugelassenen Karzinoms unterstellen. Eine Fallkonstellation dieser Art dürfte nur sehr selten vorliegen, viel häufiger dürfte bei diesen Fällen ein Therapiewechsel bei der intravitrealen AMD-Behandlung zwischen Bevacizumab und Ranibizumab oder Aflibercept vorliegen, insbesondere auch weil die Angabe der AMD-Diagnose entscheidend für die Zuweisung zur HMG 222 ist. Eine Studienreihe hat ferner belegt, dass eine systemische Bevacizumab-Behandlung ebenfalls zu einer Visusverbesserung bei Patienten

mit nAMD führt, sodass eine gleichzeitige systemische und intravitreale Behandlung vermutlich nicht erforderlich wäre (14,15). Im Übrigen lässt die Angabe zur Dosierung der applikationsfertigen Einzeldosis von Bevacizumab über den Faktor auf der Verordnung einen eindeutigen Schluss auf die Behandlung am Auge zu.

Der anerkannte Einsatz von Bevacizumab in der Augenheilkunde spiegelt sich auch im internationalen Kontext wider. Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat bereits 2013 Bevacizumab in die Liste der unerlässlichen Medikamente als einziges Anti-VEGF-Präparat für die Augenheilkunde aufgenommen und diese Listung in den Folgejahren bis heute weitergeführt (16). In anderen europäischen Ländern, in denen der regulatorische Rahmen andere Zulassungsverfahren für Medikamente vorsieht, wird Bevacizumab zur Behandlung der nAMD in der Regelversorgung vorgesehen. Das NICE (National Institute for Health and Care Excellence) führt Bevacizumab als Therapieoption in seiner NICE guideline [NG82] für die Diagnostik und Therapie der nAMD. Aufgrund der gleichwertigen Effektivität und des vergleichbaren Nebenwirkungsprofils wird Bevacizumab als therapeutisch gleichwertig bei höherer Kosteneffizienz eingestuft (17). In Frankreich und Italien wird der Einsatz von Bevacizumab zur nAMD-Therapie im Rahmen der Regelversorgung erstattet, was zu einem flächendeckenden Einsatz des off-label-use in diesen Ländern führt (18,19).

Die rechtlichen Rahmenbedingungen für das Zulassungsverfahren von medikamentösen Therapien im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland sind mit den Regularien anderer Länder nicht vergleichbar und sollten auch weiterhin so bestehen bleiben. Das vom Bundesversicherungsamt am 18. August 2010 veröffentlichte Rundschreiben an die gesetzlichen Krankenversicherungen (Aktenzeichen II1 – 5401.0 – 1784/07) zur Duldung des off-label-use von Bevacizumab zur Therapie der nAMD im Rahmen selektivvertraglicher Vereinbarungen unter Sicherstellung der Wahlfreiheit für Patienten, wie auch der Wahrung besonderer Aufklärungspflichten hat es bisher ermöglicht, die medizinische Versorgung der Patienten unter maximaler Therapiefreiheit sicherzustellen. Wir appellieren an das Bundesversicherungsamt, diese Versorgungsoptionen auch weiterhin diskriminierungsfrei zu ermöglichen. Ein potentieller monetärer Fehlanreiz im Rahmen des RSA für gesetzliche Krankenkassen gegen die Fortführung des Einsatzes von Bevacizumab im Rahmen der nAMD-Therapie würde aus medizinischer Sicht eine erhebliche Verschlechterung der Versorgung der Patienten darstellen und wird seitens der Ärzteschaft strikt abgelehnt.

Prof. Dr. Bernd Bertram
Vorsitzender
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands

Prof. Dr. Thomas Reinhard
Generalsekretär
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft

1. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, Wolf S, Simader C, Tokaji E, u. a. Verteporfin plus Ranibizumab for Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration: Twelve-month MONT BLANC Study Results. *Ophthalmology*. 1. Mai 2012;119(5):992–1000.
2. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S, Weisberger A. Verteporfin plus Ranibizumab for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: Twelve-Month Results of the DENALI Study. *Ophthalmology*. 1. Mai 2012;119(5):1001–10.
3. Cho HJ, Kim JW, Lee DW, Cho SW, Kim CG. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye Lond Engl*. März 2012;26(3):426–33.
4. Lee Y-A, Yang C-H, Yang C-M, Ho T-C, Lin C-P, Huang J-S, u. a. Photodynamic Therapy With or Without Intravitreal Bevacizumab for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Two Years of Follow-Up. *Am J Ophthalmol*. 1. November 2012;154(5):872-880.e2.
5. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 28. April 2011;364(20):1897–908.
6. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, u. a. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. Juli 2012;119(7):1388–98.
7. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, u. a. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. Juli 2012;119(7):1399–411.
8. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, u. a. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *The Lancet*. 12. Oktober 2013;382(9900):1258–67.
9. Maguire MG, Martin DF, Ying G, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, u. a. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 1. August 2016;123(8):1751–61.
10. Low A, Faridi A, Bhavsar KV, Cockerham GC, Freeman M, Fu R, u. a. Comparative effectiveness and harms of intravitreal antivascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 1. April 2019;103(4):442.
11. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. BEVACIZUMAB VERSUS RANIBIZUMAB FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *RETINA [Internet]*. 2015;35(2). Verfügbar unter: https://journals.lww.com/retinajournal/Fulltext/2015/02000/BEVACIZUMAB_VERSUS_RANIBIZUMAB_FOR_NEOVASCULAR.3.aspx
12. Solomon S, Lindsley K, Vedula S, Krzystolik M, Hawkins B. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2019;(3). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005139.pub4>

13. Waizel M, Rickmann A, Blanke BR, Wolf K, Kazerounian S, Szurman P. Response to Bevacizumab after Treatment with Aflibercept in Eyes with Neovascular AMD. *Eur J Ophthalmol*. 1. September 2016;26(5):469–72.
14. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Twelve-Week Results of an Uncontrolled Open-Label Clinical Study. *Ophthalmology*. 1. Juni 2005;112(6):1035-1047.e9.
15. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, u. a. Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Twenty-Four-Week Results of an Uncontrolled Open-Label Clinical Study. *Ophthalmology*. 1. November 2006;113(11):2002-2011.e2.
16. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CCBY-NC-SA3.0IGO [Internet]. [zitiert 16. August 2019]. Verfügbar unter: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf>
17. National Institute for Health and Care Excellence (2018) Age-related macular degeneration (NICE Guideline 82). [zitiert 16. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82>
18. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire d'Avastin (Bevacizumab) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. Date du protocole: Date initiale: 25/06/2015 – Date renouvellement: 09/2018 [Internet]. [zitiert 16. August 2019]. Verfügbar unter: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/cteval396_reco_rtu_annexe_avastin_cd_2018_09_26_v0.pdf
19. Ministero della Salute; Consiglio superiore di Sanità Sessione XLIX Seduta del 15 aprile 2014; Il Consiglio Superiore di Sanità - Sezione V; [Internet]. [zitiert 16. August 2019]. Verfügbar unter: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2149_allegato.pdf