

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Vom 19. Juli 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung.....	4
2.3	Nutzenbewertung.....	5
2.3.1	Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts.....	5
2.3.2	Systematische Übersichten / Ergebnisse des Cochrane Reviews.....	6
2.3.3	Evidenz aus sonstigen HTAs und Registern	6
2.3.4	Laufende Studien	7
2.3.5	Zusammenfassung und Fazit der Nutzenbewertung.....	7
2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	8
2.5	Bewertung der Wirtschaftlichkeit	8
2.6	Gesamtabwägung.....	9
2.7	Regelungen des Beschlusses	9
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	10
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
5.	Verfahrensablauf	10
6.	Fazit	11

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Das Verfahren zur Bewertung ist im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA geregelt. Der Antrag auf Bewertung der Methode der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus (Cross-linking) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen am 3. Februar 2011 und vervollständigend am 6. Dezember 2012 gestellt. Am 19. Juni 2014 wurde das Beratungsverfahren durch den G-BA eingeleitet.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der Hornhautvernetzung beim Keratokonus berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)¹, den Review der Cochrane Collaboration², aktuelle HTAs und epidemiologische Daten, die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen der einschlägigen medizinischen Fachgesellschaften und der Bundesärztekammer.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Medizinischer Hintergrund

Der Keratokonus ist eine nicht entzündliche degenerative Erkrankung der Hornhaut des Auges (Kornea), die typischerweise im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter beginnt und meist an beiden Augen zu einer kegelförmigen Verformung der Hornhaut führt, die mit einer Trübung und Verdünnung der Hornhaut einhergeht. Diese Verformung der Hornhaut führt zu einer Myopisierung und zu einem irregulären Astigmatismus, der sich bei Fortschreiten der Erkrankung nicht mehr durch eine Brille oder eine einfache Kontaktlinse korrigieren lässt und somit das Hauptsymptom der Erkrankung darstellt³.

Der Keratokonus gilt als seltene Erkrankung, ist aber eine der häufigsten Erkrankungen der Hornhaut. Die Prävalenz wird in der vom IQWiG-Bericht zitierten Quelle mit etwa 1 von 2000 Personen der Bevölkerung angegeben.

Es handelt sich auch um eine schwere Hornhauterkrankung. Der Keratokonus wirkt sich negativ auf die sehkraftbezogene Lebensqualität der Betroffenen aus und führt zu einer zunehmenden Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen. Diese Krankheitsfolgen sind von umso größerer Bedeutung, als die Krankheit typischerweise im Jugend- und jungen Erwachsenenalter eintritt und damit die Erwerbsfähigkeit und persönliche Entwicklung wesentlich beeinflussen kann³.

Die Krankheitsursachen sind weitgehend ungeklärt. Neben einer familiären Belastung werden unter anderem die folgenden Faktoren mit einer erhöhten Prävalenz des Keratokonus assoziiert:

¹ IQWiG Abschlussbericht UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus N15-05 vom 19.09.2016.

² Sykakis E, Karim, R, Evans JR, Bunce C, Amisshah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S: Corneal collagen cross-linking for treating keratokonus (Review). The Cochrane Collaboration 2015.

³ IQWiG Abschlussbericht N15-05, S. 1 Hintergrund.

- Atopien, Neurodermitis, Heuschnupfen,
- Down Syndrom,
- systemische Erkrankungen wie Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom,
- mechanische Irritationen wie häufiges Augenreiben.

In frühen Stadien verläuft die Erkrankung oft subklinisch. Es ändert sich zunächst meist nur die Brechkraft der Hornhaut und damit die Refraktion der Patientinnen und Patienten im Sinne einer Zunahme der Myopie und des (irregulären) Astigmatismus. Im Falle eines akuten Keratokonus können auch charakteristische akute Symptome auftreten. Diese umfassen eine plötzliche Sehverschlechterung, starke Schmerzen, Tränenfluss und Lichtscheu.⁴ Der natürliche Verlauf der Erkrankung gilt als progredient und irreversibel, wobei die Hornhautverdünnung und -verformung sowie feine strukturelle Veränderungen und Trübungen individuell unterschiedlich schnell und schubweise auftreten, was entsprechend mit einem Anstieg des irregulären Astigmatismus und einem zunehmenden Sehverlust einhergehen kann. In späteren Stadien kommt es zur Bildung irreversibler Narben, die zu einem Transparenzverlust der Hornhaut und somit zu einem dauerhaften nicht korrigierbaren Verlust an Sehschärfe führen.

Zur Schweregradeinteilung existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme, wovon häufig die (modifizierte) Einteilung in 4 Stadien nach Amsler / Krumeich Anwendung findet. Diese sind nicht durchgehend von allen Fachgesellschaften akzeptiert.

Auch die Progredienz wird bislang nicht einheitlich definiert, ein häufig beschriebener Richtwert ist jedoch die Zunahme der maximalen Brechkraft um 1 Dioptrie (dpt) oder mehr innerhalb eines Jahres.

Bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus wird im Rahmen einer augenärztlichen Untersuchung zur Diagnosestellung und zur Beurteilung der Progredienz die morphologische Beurteilung mit einem Spaltlampenmikroskop durchgeführt. Dabei können unter anderem folgende Befunde festgestellt werden: Vogt-Striae (senkrechte, parallellaufende Linien im posterioren Stroma), Fleischer-Ring (Eisenablagerungen unterhalb des Konus), Stromaverdünnung und Hornhautnarben.

Grundsätzlich können zur Diagnose Untersuchungen mittels Placiduscheibe oder eines Ophthalmometers beitragen. Darüber hinaus wird zur Beurteilung der Progredienz des Keratokonus die korneale Computertopografie herangezogen. Mit dieser kann die Beschaffenheit der Hornhautoberfläche computergesteuert vermessen und quantitativ dargestellt werden, was mit dem Ophthalmometer nur bedingt möglich ist, wodurch die augenärztliche Beurteilung der Erkrankung und deren Verlauf deutlich präzisiert und besser quantifiziert werden kann. Dabei ist jedoch zu beachten, dass topografische Verfahren zur Messung einer Progression des Keratokonus (insbesondere die [Computer-]Hornhauttopografie) bislang nicht standardisiert sind und unterschiedliche Messverfahren zu unterschiedlichen Messergebnissen führen können [vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 153]. Daher ist die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung nur zuverlässig möglich, wenn die Befunde zweier Messungen mit demselben Gerät oder solchen Geräten durchgeführt wurden, deren Messergebnisse vergleichbar sind.

Nach wie vor gibt es keine kausale Therapie des Keratokonus. Die eingeschränkte Sehleistung wird in frühen Stadien durch eine Brille und bei fortgeschrittenem Astigmatismus durch spezielle formstabile Kontaktlinsen korrigiert. Mit zunehmender Hornhautverformung wird die Anpassung von Kontaktlinsen jedoch durch die unterschiedlichen individuellen Krümmungsradien erschwert und es kann zu einem instabilen Kontaktlinsensitz und einer suboptimalen Sehkorrektur kommen. In diesen Fällen kann schließlich eine Hornhauttransplantation (Keratoplastik) notwendig werden. In der Vergangenheit, vor Einsatz der Hornhautvernetzung wurde

⁴ IQWiG Abschlussbericht N15-05, S. 1 Hintergrund.

bei bis zu 20 % der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Hornhauttransplantation notwendig.⁵ Ob sich dies durch den Einsatz der Hornhautvernetzung geändert hat, ist bisher nicht eindeutig geklärt.

Mit der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung soll erstmals eine Behandlungsoption zur Verfügung stehen, die erwarten lässt, dass die Progredienz der Hornhautverformung verhindert oder verlangsamt wird.

2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

Vorliegend wird die Hornhautvernetzung mittels Einsatz von Riboflavin und UV-A Bestrahlung bei Keratokonus bewertet.

Ziel dieser Methode ist es, die Festigkeit der Hornhaut zu erhöhen und so die Hornhautform zu stabilisieren. Grundlage ist ein photochemischer Vernetzungsprozess der Kollagenfibrillen im Hornhautstroma:

Nach der Entfernung des Epithels wird die Hornhaut zunächst für 20 – 30 Minuten mit Riboflavin (Vitamin B2) beträufelt. Anschließend führt der kombinierte Einsatz von Riboflavin und Ultraviolett- (UV-A) Strahlung zur Entstehung freier Sauerstoffradikale, die wiederum eine Quervernetzung der Kollagenfibrillen bewirken, womit eine höhere Stabilität der Hornhaut erzielt und die Verformung aufgehalten werden soll. Bei der Anwendung werden als Komplikationen postoperative Infektionen, Ödeme, Eintrübungen, Vernarbungen und Entzündungen der Hornhaut genannt, die bis auf selten auftretende und zumeist nicht visusrelevante Vernarbungen in der Regel reversibel sein sollen.

Mittlerweile werden verschiedene Varianten des Verfahrens erforscht, zum Beispiel eine transepitheliale Hornhautvernetzung oder eine akzelerierte Bestrahlung.

Zum Gegenstand der Nutzenbewertung wurden auch die für die Erbringung der Behandlungsmethode zwingend erforderlichen diagnostischen Leistungen gemacht.

Dies erfolgte in Kenntnis, dass eine dieser Diagnosemethoden bisher nicht (nämlich die Hornhauttomographie) und eine weitere Untersuchung (Hornhauttopographie) möglicherweise nicht Bestandteil des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs sind und damit bisher nicht bzw. möglicherweise nicht vertragsärztlich erbracht werden dürfen (zum parallelen Rechtsgedanken bei Arzneimitteln vgl. § 87 Abs. 5b S. 5 SGB V).

Für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung ist zusätzlich zur Diagnose eines Keratokonus die Feststellung einer Progredienz der Erkrankung mit computergestützter Hornhauttopografie zwingend erforderlich. Dies gilt entsprechend für die Bestimmung der minimalen Hornhautdicke zu Beginn der Bestrahlung mit der Tomographie der Hornhaut. Die zwingende Erforderlichkeit ist medizinisch durch den gegenüber den Alternativen erheblichen und auch für das hier betrachtete Anwendungsbereich relevanten diagnostischen Vorteil gegeben, weil anders die dünnste Stelle der Hornhaut nicht ermittelt werden kann.

Beide diagnostischen Leistungen wurden in der den Nutzen belegenden Studie (Wittig-Silva et al., 2014; s hierzu 2.3) bei allen Patientinnen und Patienten entweder zur Sicherstellung der ausreichenden Hornhautdicke vor der Bestrahlung angewendet (Tomographie) oder zur Prüfung eines der Indikationskriterien (Topographie) eingesetzt. Gerade dies zeigt, dass ohne diese diagnostischen Verfahren der Nutzen der Hornhautvernetzung in Frage gestellt wäre und sie schon deshalb in die Bewertung des Nutzens im Sinne einer diagnostisch-therapeutischen Kette einbezogen werden mussten.

Die Einbeziehung dieser beiden diagnostischen Verfahren in die Nutzenbewertung der Hornhautvernetzung mittels Einsatz von Riboflavin und UV-A Bestrahlung bei Keratokonus bedeutet, da sie an der Erreichung des durch diese Behandlung möglichen Ergebnisses geknüpft

⁵ Kohlhaas M. Kollagen-Crosslinking mit Riboflavin und UVA-Licht beim Keratokonus. Ophthalmologie 2008;105:785-93.

sind, nicht deren Anerkennung als eigenständige Methode (iSv § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V) und trifft keine Aussage für deren Nutzen bei anderen Anwendungsgebieten.

2.3 Nutzenbewertung

2.3.1 Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts

Gegenstand des Abschlussberichts ist die Nutzenbewertung einer Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UV-A-Strahlung jeweils bei Patientinnen und Patienten mit fortschreitendem Keratokonus. Dabei wurden folgende Vergleichstherapien betrachtet:

- rein symptomatische Behandlung
- Varianten der Hornhautvernetzung.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden für die Nutzenbewertung die Endpunkte Rohvisus (im Weiteren hier als unkorrigierte Sehschärfe bezeichnet) und bestkorrigierte Sehschärfe herangezogen.

Dabei zeigte sich für die Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt unkorrigierte Sehschärfe⁶. Dieser leitet sich primär aus den von den Autoren der Studie Wittig-Silva 2014 bereitgestellten individuellen Patientendaten (IPD) ab⁷. Der geschätzte Gruppenunterschied der durchschnittlichen Änderung der unkorrigierten Sehschärfe innerhalb eines Jahres von $-0,12$ logMAR bedeutet eine Verbesserung um 5 bis 6 Buchstaben und damit etwas mehr als eine zusätzliche Zeile auf der verwendeten ETDRS-Sehtesttafel.

Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe resultierte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Standard-Hornhautvernetzung.

Der in den ausgewerteten Studien häufig anzutreffende Endpunkt der topographisch gemessenen maximalen Hornhautbrechkraft (K_{max}) ließ sich aus Sicht des IQWiG zur Klärung der Frage des patientenrelevanten Nutzens einer UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung nicht heranziehen, da es sich hierbei um einen Surrogatendpunkt ohne gesicherte Patientenrelevanz handelt.

Die Einschlusskriterien der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie von Wittig-Silva et al., 2014⁸ sowie zahlreicher weiterer Studien stützten sich auf die in der Hornhauttopographie gemessene quantifizierbare Progredienz der maximalen Hornhautbrechkraft. Die in der Wittig-Silva-Studie verwendeten Kombinationsgeräte (computerized videokeratography) liefern sowohl die hornhauttopographischen als auch die hornhauttomographischen Werte, welche zur flächigen Pachymetrie verwendet wurden.

Für die Diagnose eines Keratokonus stehen verschiedene ophthalmologische Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Insbesondere aus der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie geht nicht hervor, dass die Diagnose eines Keratokonus im Rahmen einer aufgrund einer Sehverschlechterung durchgeführten ophthalmologischen Diagnostik ausschließlich mittels der Hornhauttopographie erfolgte.

Eine frühe Diagnosestellung des Keratokonus noch im asymptomatischen Stadium mit dem Ziel, ggf. eine frühere Therapie einzuleiten, war nicht Gegenstand der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie. Auch fehlen beispielsweise Langzeitdaten, die die Ent-

⁶ IQWiG Abschlussbericht N15-05, Abschnitt 6 Fazit; S. 31.

⁷ IQWiG Abschlussbericht N15-05, Abschnitt 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses; S. 27.

⁸ Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR, A Randomized, Controlled Trial of Corneal Collagen Cross-Linking in Progressive Keratoconus: Three-Year Results, In Ophthalmology, Volume 121, Issue 4, 2014, Pages 812-821.

wicklung der Hornhautform in einem längeren zeitlichen Verlauf nach einer Hornhautvernetzung dokumentieren würden. Es ist derzeit unklar, ob eine Hornhauttransplantation nach einer Hornhautvernetzung nur noch in eingeschränktem Umfang möglich ist.

Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen der Therapie zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden; in diesem Zusammenhang wurden vorwiegend milde, temporäre Hornhauttrübungen angeführt. Die bei der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung auftretende, passagere Hornhauterosio findet ebenfalls Erwähnung. Diese ist Teil des therapeutischen Protokolls.

Zum Vergleich von Varianten der Hornhautvernetzung mit einer rein symptomatischen Behandlung wurden vom IQWiG keine RCTs identifiziert, die zuverlässig eine Überlegenheit einer der Varianten zeigen würden und auch von anderer Seite liegen dem G-BA keine Ergebnisse dazu vor.

2.3.2 Systematische Übersichten / Ergebnisse des Cochrane Reviews

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 8 relevante systematische Übersichten identifiziert (Chunyu 2014, Craig 2014, Leggett 2012, Li 2015, Meiri 2016, Pron 2011, Stenevi 2011 und Sykakis 2015). Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

Die Cochrane Collaboration legte 2015 einen systematischen Review vor (Sykakis 2015)⁹. Im Fazit wird die Evidenz als gering eingestuft, da insgesamt wenig RCTs vorlagen. In der Tendenz zeigten sich aber bei den behandelten Augen eine geringere Hornhautwölbung und eine Verbesserung der unkorrigierten Sehschärfe.

2.3.3 Evidenz aus sonstigen HTAs und Registern

Das NICE legte am 25.02.2013 die Ergebnisse einer systematischen Recherche¹⁰ zur Bedeutung des photochemischen kornealen Kollagen-Crosslinking mit Riboflavin und UV-A Strahlung für das Management des Keratokonus vor. Das NICE stuft die vorliegende Evidenz als limitiert ein, da vorwiegend Fallserien und retrospektive Studien vorlagen. Positive Effekte wurden auf den korrigierten, nicht aber den unkorrigierten Visus, den Astigmatismus und die keratometrischen Werte gesehen. Die Stärkung und Stabilisierung der Kornea konnte die Progredienz verzögern und in einigen Fällen sogar verhindern. Aus diesem Grunde bewertete das NICE die Effektivität der konventionellen UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung als positiv.

Neben den beschriebenen, durch die Recherche identifizierten Arbeiten existiert noch ein aktueller HTA-Bericht der Haute Autorité de Santé (HAS) zum Thema. Darin schlussfolgerten die Autoren, dass die (Standard-)Hornhautvernetzung die einzige Behandlungsoption darstellt, die bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus mit einer Hornhautdicke zu Beginn der Bestrahlung von $\geq 400 \mu\text{m}$ und ohne Hornhauttrübung die Progredienz stabilisieren kann. Gleichzeitig betonten auch diese Autoren, dass die aktuelle Evidenzbasis schwach sei und Daten zur Langzeitwirkung fehlten. Es wurde außerdem hervorgehoben, dass die Behandlung ausschließlich kurativ, aber nicht präventiv indiziert sei. Die Ergebnisse dieses HTA-Berichts beruhten auf den Ergebnissen der beiden oben genannten Meta-Analysen Chunyu 2014 und Craig 2014, 1 RCT (Wittig-Silva 2014), 7 Beobachtungsstudien und Expertenmeinungen.

Auch wenn den hier genannten HTAs im Wesentlichen keine abweichenden Studien zugrunde lagen, führte die Gesamtabwägung jeweils zu einer positiven Bewertung der Hornhautvernetzung.

⁹ Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amisshah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S: Corneal collagen cross-linking for treating ceratoconus (Review). The Cochrane Collaboration 2015.

¹⁰ Joyce A Craig JA: Photochemical Corneal Collagen Cross-Linkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus: A Systematic Review. Project Number: RX009.

2.3.4 Laufende Studien

Da das IQWiG in seinem Abschlussbericht auf zahlreiche laufende oder bereits abgeschlossenen, aber unveröffentlichte Studien hinwies, die möglicherweise weitere Ergebnisse zum Endpunkt Sehvermögen erwarten lassen, hat die vom Unterausschuss Methodenbewertung beauftragte Arbeitsgruppe mehrere schriftliche Anfragen an die verantwortlichen Studienleiter sowie an die FDA gestellt, die die Hornhautvernetzung im April 2016 zugelassen hat. Ziel war es, die Relevanz dieser Studien für das Bewertungsverfahren des G-BA besser beurteilen zu können und gegebenenfalls neue Studienergebnisse zu identifizieren.

Zu zwei Studien (UVA/B2 und ACTRN) sind keine Antworten eingegangen. Aus einem dem G-BA übermittelten, unveröffentlichten Manuskript zu den Ergebnissen zweier Studien (UVX-001, UVX-002), die der FDA-Zulassung zugrunde liegen, ergaben sich für den G-BA keine neuen Erkenntnisse bezüglich des festgestellten Anhaltspunktes für einen Nutzen der Hornhautvernetzung.

Nach Prüfung der eingegangenen Informationen zu den übrigen vier Studien (KXL-001, KXL-002, KXL-005, DNR-949-11) identifizierte die Arbeitsgruppe eine Studie, deren Ergebnisse die vorhandene Evidenz unter Umständen verbessern könnte. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie aus Schweden, deren Ergebnisse frühestens 2019 erwartet werden. Sofern sich aus dieser Studie für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse ableiten lassen sollten, wird der G-BA die Beratungen wiederaufnehmen.

2.3.5 Zusammenfassung und Fazit der Nutzenbewertung

Das IQWiG konstatiert einen Anhaltspunkt für einen Nutzen der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung für den Endpunkt unkorrigierte Sehschärfe.

Die meisten der im Bericht genannten Studien betrachteten zudem als primären Endpunkt den Kmax-Wert, der ein Maß für die zunehmende Verformung der Hornhaut durch den Keratokonus im Verlauf darstellen soll.

Die Veränderung der K-Werte, die bei allen der Bewertung zugrundeliegenden Studien als Progredienz- und damit Einschlusskriterium diente, erscheint aus ophthalmologischer Sicht als Endpunkt zur Wirksamkeit grundsätzlich sinnvoll.

Für diesen Endpunkt konnte in den einbezogenen randomisierten kontrollierten Studien ein signifikanter Effekt der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung auf die Progredienz der Verformung der Hornhaut gefunden werden.

Auf diese Weise konnte reproduzierbar dargestellt werden, dass sich die zunehmende Krümmung der Hornhaut stabilisiert, und somit ein Fortschreiten der Erkrankung wirksam verhindert werden kann.

Langzeitdaten zu den Ergebnissen einer Hornhauttransplantation nach einer UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung liegen dem G-BA nicht vor. Auch ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher abzuschätzen, ob und in welchem Ausmaß Hornhauttransplantationen eingespart werden können. Aber die Erwartung ist, dass so drohende Hornhauttransplantationen verhindert, oder zumindest verzögert werden können, und dass dabei die Transplantationsmöglichkeiten durch eine vorangehende Hornhautvernetzung nicht verschlechtert werden.

Ergebnisse retrospektiver Kohortenstudien aus Skandinavien¹¹ und den Niederlanden¹² zeigen in den letzten Jahren eine Abnahme der Hornhauttransplantationen (Reduktion um ca. 25%) bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus. Als mögliche Erklärung hierfür könnte

¹¹ Sandvik GF, Thorsrud A, Råen M, Østern AE, Sæthre M, Drolsum L. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? *Cornea*. 2015 Sep;34(9):991-5.

¹² Godefrooij DA, Gans R, Imhof SM, Wisse RP. Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmol*. 2016 Nov;94(7):675-678.

die Einführung der Hornhautvernetzung diskutiert werden; so wurde in Norwegen beobachtet, dass der Anteil der Keratokonuspatienten an allen hornhauttransplantierten Patientinnen und Patienten von 40,1% in den Jahren 2005 – 2006 seit Beginn der klinischen Verfügbarkeit der Hornhautvernetzung auf 11,3% in den Jahren 2013-2014 sank.

Um zu prüfen, ob eines der Progredienzkriterien vorliegt, ist die Durchführung der Hornhauttopographie zwingend erforderlich. Sofern die Indikation zur Hornhautvernetzung mit Riboflavin gestellt ist, muss zum Schutz der Patientinnen und Patienten zur Vermeidung einer Schädigung des Hornhautendothels sichergestellt werden, dass die Hornhaut an der dünnsten Stelle mindestens 400µm Dicke aufweist. Hierfür ist eine flächige Pachymetrie mittels Hornhauttomographie zwingend erforderlich.

Der Nutzen der Hornhautvernetzung wird auch durch den im IQWiG-Bericht ebenfalls konstatierten Anhaltspunkt für einen Schaden hinsichtlich unerwünschter Auswirkungen der Therapie nicht aufgehoben. Es fehlen bisher allerdings noch Daten zur Langzeitwirkung der Behandlung. In der Abwägung wird die Hornhautvernetzung als eine geeignete Methode zur Behandlung des progredienten Keratokonus angesehen, da sie positive Effekte auf die unkorrigierte Sehschärfe zeigt, und die überwiegend milden und passageren Schadensereignisse den Nutzen nicht in Frage stellen. Der G-BA kommt daher in der Zusammenschau der Daten zu einer Anerkennung des Nutzens der Methode.

2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Der Keratokonus ist eine degenerative Erkrankung, die zum Teil rasch fortschreitet und dann unbehandelt zum fortschreitenden Sehverlust führt. Betroffen von einer Progredienz des Keratokonus sind meist Jugendliche und junge Erwachsene, die hinsichtlich der Teilnahme an Schul- und Ausbildung in besonderem Maße betroffen sind und dabei Einschränkungen bei der Berufswahl bzw. Berufsfähigkeit erfahren. Bei einem progredienten Verlauf der Erkrankung lässt sich der Sehverlust ab einem gewissen Stadium nicht mehr mit Hilfe von Kontaktlinsen korrigieren, so dass schließlich die Indikation zur Hornhauttransplantation gestellt werden muss. Aufgrund des jungen Alters der Betroffenen muss dabei bei einem Teil dieser Patientinnen und Patienten im Laufe des Lebens mit einem Transplantatversagen und Re-Transplantationen gerechnet werden. Es handelt sich daher um eine schwere Erkrankung, die einen hohen Behandlungsbedarf aufweist.

Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patientinnen und Patienten mit Keratokonus dar, mit dem der natürliche Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann. Die Erwartung ist, dass so drohende Hornhauttransplantationen verhindert oder zumindest verzögert werden können. Mit der Begründung der Alternativlosigkeit des Verfahrens entschlossen sich auch die regulatorischen Behörden in England¹³ und Frankreich¹⁴ sowie die FDA¹⁵ dazu, die Methode positiv zu bewerten bzw. in die Patientenversorgung einzuführen.

2.5 Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung beim Keratokonus ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode, sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um

¹³ Joyce A Craig JA: Photochemical Corneal Collagen Cross-Linkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus: A Systematic Review. Project Number: RX009.

¹⁴ HAS / Kératocône - Rapport d'évaluation. Service évaluation des actes professionnels / juin 2015 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1781741/fr/crosslinking-du-collagene-corneen-et-anneaux-intra-corneens-dans-le-traitement-des-ectasies-corneennes [Zugriff: 11.07.2017].

¹⁵ Jeng BH, Farid M, Patel SV, Schwab IR. Corneal Cross-linking for Keratoconus: A Look at the Data, the Food and Drug Administration, and the Future. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2270-2272.

schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung beim Keratokonus keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden. Mangels Vorliegen anderslautender Erkenntnisse geht der G-BA daher davon aus, dass die Wirtschaftlichkeit für die UV-Vernetzung bei Keratokonus besteht.

2.6 Gesamtabwägung

Für die UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus stellt das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt unkorrigierte Sehschärfe fest, welcher sich aus einem RCT ableiten ließ. Aus weiteren Studien können darüber hinaus Belege für die Wirksamkeit des Verfahrens hinsichtlich einer Stabilisierung der Hornhaut abgeleitet werden. Auch wenn die Evidenz für den Nutzen der Hornhautvernetzung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte begrenzt ist, misst der G-BA in der Gesamtabwägung der hohen Notwendigkeit zur Behandlung der Erkrankung eine große Bedeutung zu. Der progrediente Keratokonus ist eine schwere Erkrankung, die einen hohen Behandlungsbedarf aufweist; ein alternatives Verfahren, das die Progression in vergleichbarer Weise verlangsamen könnte, ist nicht bekannt. Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patientinnen und Patienten mit progredientem Keratokonus dar, mit dem der natürliche Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann.

Hierbei werden die zur Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung führenden diagnostischen Maßnahmen Hornhauttopographie und Hornhauttomographie im Sinne einer diagnostisch-therapeutischen Kette als zwingend erforderlich angesehen (vgl. 2.3.5).

Die Wirtschaftlichkeit wird dabei als gegeben angesehen.

Der G-BA sieht daher in der Gesamtabwägung zur Methode der Hornhautvernetzung bei Patientinnen und Patienten mit einem progredienten Keratokonus die Kriterien des § 135 Abs. 1 SGB V als erfüllt an.

2.7 Regelungen des Beschlusses

Für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung muss festgestellt werden, dass das Krankheitsgeschehen progredient ist. Zur Feststellung der Progredienz werden verschiedene Kriterien herangezogen. Diese wurden in der Nutzenfeststellung des G-BA zugrundeliegenden Studie von Wittig-Silva 2014 – aber auch in anderen interventionellen Studien – eingesetzt und lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus und subjektiver Sehverschlechterung, bei denen

- anhand mindestens eines der folgenden Kriterien eine Progredienz innerhalb der letzten 12 Monate vor Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung festgestellt wurde:
 - o Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt,
 - o Zunahme des durch die subjektive Refraktion bestimmten Astigmatismus um ≥ 1 dpt,
 - o Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm
- und die mittels Hornhauttomographie bestimmte Hornhautdicke an der dünnsten Stelle bei Beginn der Bestrahlung mindestens 400 μm beträgt¹⁶.

¹⁶ Maier P, Reinhard T: Riboflavin-UVA-Crosslinking bei progredientem Keratokonus. Der Ophthalmologe. S. 7. DOI 10.1007/s00347-017-0500-4, Springer Verlag 2017.

Dies wurde auch in der Studie von Wittig-Silva als untere Grenze angesehen: Die dünnste Stelle der Hornhaut wurde hierzu durch eine Hornhauttomographie (computed video keratography) ermittelt. Intraoperativ kann diese ggf. durch eine sonographische Pachymetrie überprüft werden.

Für die verwendeten Untersuchungsmethoden ist zu beachten, dass topografische Verfahren zur Messung einer Progression des Keratokonus (insbesondere die [Computer-] Hornhauttopografie) bislang nicht standardisiert sind und unterschiedliche Messverfahren zu unterschiedlichen Messergebnissen führen können (vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 153). Daher ist die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung nur zuverlässig möglich, wenn die Befunde zweier Messungen mit solchen Geräten durchgeführt wurden, deren Messergebnisse vergleichbar sind.

Es bestehen zwar keine expliziten berufsrechtlichen Festlegungen zur Durchführung der Hornhautvernetzung. Zur Indikationsstellung und zur Durchführung dieser Behandlungsmethode (v.a. Abrasio der Hornhaut unter sterilen Bedingungen) sind jedoch fachliche Kenntnisse und Fertigkeiten erforderlich, die ausschließlich durch Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde erlangt werden können.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Eine detaillierte Darstellung der Würdigung der Stellungnahmen findet sich in der zusammenfassenden Dokumentation zum Beschluss.

4. Bürokratiekostenermittlung

Es wird davon ausgegangen, dass mit der Durchführung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus keine zusätzlichen Bürokratiekosten für Ärztinnen und Ärzte einhergehen.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
03.02.2011		Antrag der KV-Sachsen auf Überprüfung der Methode „UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus“ gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V
06.12.2012		Vervollständigung des Antrags der KV-Sachsen
19.06.2014	Plenum	Der Antrag wird angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet. Der UA Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Bewertung beauftragt.
26.06.2014	UA MB	Beschluss und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
23.04.2015	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
21.05.2015	Plenum	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes
21.05.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger und Veröffentlichung des Fragebogens zur Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
19.09.2016		Abschlussbericht des IQWiG, Version 1.0
31.05.2017	UA MB	Beschluss zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
28.09.2017	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
23.11.2017	UA MB	Mündliche Anhörung
28.06.2018	UA MB	Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
19.07.2018	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung
26.09.2018		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
11.10.2018		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
12.10.2018		Inkrafttreten

6. Fazit

In der zusammenfassenden Bewertung des Nutzens sieht der G-BA den Nutzen einer UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung bei Patientinnen und Patienten mit progredientem Keratokonus auf der Basis der beschriebenen Indikationskriterien als hinreichend belegt an. Unter Berücksichtigung der Alternativlosigkeit des Verfahrens sieht der G-BA die medizinische Notwendigkeit als gegeben an.

Gemäß §135 Abs. 1 SGB V wird die Behandlungsmethode der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.

Berlin, den 19. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken