

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ocriplasmin**

Vom 17. Oktober 2013

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	12
4. Verfahrensablauf .....	12

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ocriplasmin ist der 1. Mai 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 29. April 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren

vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Ocriplasmin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

*Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ocriplasmin (Jetrea®) gemäß Fachinformation:*

JETREA® wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch  $\leq 400$  Mikrometer ( $\mu\text{m}$ ) Durchmesser.

#### *Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die asymptomatische vitreomakuläre Traktion: „beobachtendes Abwarten“.

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik (z.B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik): „beobachtendes Abwarten“.

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der vitreomakulären Traktion mit schwerer Symptomatik (z.B. progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen): Pars-plana-Vitrektomie.

Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Ocriplasmin, auf dessen Basis die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt, schließt die Zulassung den Einsatz von Ocriplasmin bei einer asymptomatischen vitreomakulären Traktion nicht aus. Eine in der Wissenschaft und von den Zulassungsbehörden akzeptierte einheitliche Definition des Begriffes „vitreomakuläre Traktion“, die bestätigen würde, dass eine vitreomakuläre Traktion ausschließlich bei symptomatischer Ausprägung vorliegt, liegt bisher nicht vor. Diese Patientengruppe wurde daher bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis ist jedoch eine therapeutische Intervention – dies umfasst auch die Anwendung von Ocriplasmin - in der Krankheitssituation „asymptomatische vitreomakuläre Traktion“ medizinisch nicht indiziert. Deshalb erfolgt keine Bewertung der Patientengruppe „asymptomatische vitreomakuläre Traktion“ im Rahmen der Nutzenbewertung von Ocriplasmin.

#### *Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein

(§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Nachdem die Änderungen in § 6 Abs.1 und 2 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S.3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

*Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:*

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

In Deutschland ist kein Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, so dass als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung nicht in Betracht kommt.

zu 2. Als nichtmedikamentöse Behandlung kommt eine Pars-plana Vitrektomie in Betracht.

zu 3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Auf Basis der verfügbaren Evidenz hat der G-BA – in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Symptomatik – *beobachtendes Abwarten* bzw. die *Pars-plana Vitrektomie* (s.o.) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei einer asymptomatischen vitreomakulären Traktion oder einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik besteht im Regelfall keine unmittelbare Behandlungsnotwendigkeit, bei schwerer Symptomatik besteht die Indikation zur Pars-plana Vitrektomie.

zu 5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Zum Zeitpunkt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ocriplasmin wurde auf das Auswahlkriterium „Wirtschaftlichkeit“ nicht abgestellt, da nicht mehrere Alternativen zur Verfügung stehen. Die Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften hat

demzufolge keinen Einfluss auf die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ocriplasmin.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ocriplasmin wie folgt bewertet:

Zur Behandlung der vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik liegt für Ocriplasmin ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für Patienten/innen mit einer vitreomakulären Traktion mit schwerer Symptomatik wurden die erforderlichen Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt, der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Angaben bezüglich der Gruppe „Patienten/innen mit einer asymptomatischen vitreomakulären Traktion“ im Dossier gemacht. Da die Anwendung von Ocriplasmin in der Krankheitssituation „asymptomatische vitreomakuläre Traktion“ im Regelfall medizinisch nicht indiziert ist, erfolgt keine Bewertung dieser Patientengruppe im Rahmen der Nutzenbewertung von Ocriplasmin.

Begründung:

#### a) Patienten/innen mit einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Darstellung des Zusatznutzens der Gruppe „Patienten/innen mit einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik“ basiert auf drei randomisiert kontrollierten klinischen Studien (TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007). Die Studiendauer der drei Studien beträgt jeweils 6 Monate.

In den Kontrollgruppen der Studien TG-MV-006 (Ocriplasmin N=219; Kontrolle N=107) und TG-MV-007 (Ocriplasmin N= 245; Kontrolle N=81) erhielten die Teilnehmer eine Injektion einer Placebolösung in den Glaskörper. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Aus der Studie TG-MV-004 wurde lediglich eine Teilpopulation (Ocriplasmin N=12; Kontrolle N=9) im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen, für die die ursprüngliche Randomisierung der Patienten nicht mehr gegeben und die Strukturgleichheit zwischen den ausgewerteten Behandlungsgruppen unklar ist. In der Studie TG-MV-004 erhielten die Teilnehmer der Vergleichsgruppe eine Schein-Injektion.

Aufgrund der Placebo-Injektion oder der Aufhebung der Randomisierung wird das Verzerrungspotenzial der Studien als hoch eingestuft.

Zudem wird eine Unsicherheit darin gesehen, dass bei der Identifizierung der Patientenpopulation „vitreomakuläre Traktion mit leichter Symptomatik“ in den Studien eine Fokussierung auf nur ein Symptom – die Sehschärfe – stattfindet. Weitere Symptome, die bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Beschreibung dieser Patientengruppe genannt wurden, werden nicht berücksichtigt.

Es wird in der Betrachtung des Ausmaßes eines Zusatznutzens auch keine Differenzierung zwischen Patienten/innen mit einer natürlichen oder künstlichen Linse vorgenommen. Bezüglich des Endpunktes „Vitrektomie“ ist zu berücksichtigen, dass die Folgekomplikation der Kataraktbildung bei Patienten/innen mit künstlicher Linse nicht auftritt. Des Weiteren zeigt eine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals „Ausgangssehschärfe“ unterschiedliche Ergebnisse für den Endpunkt „Vitrektomie“ (statistische Signifikanz bei leichter Sehbeeinträchtigung; keine statistische Signifikanz bei mittlerer Sehbeeinträchtigung). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse führen ebenfalls zu einer Unsicherheit bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens für diesen Endpunkt.

Eine weitere Unsicherheit bezüglich des Ausmaßes der Vermeidung von Vitrektomien liegt in der Erhebung des Endpunktes. In den Studien gibt es keine prä-spezifizierten Kriterien zur Indikationsstellung für eine Vitrektomie. Die Entscheidung zur Durchführung einer Vitrektomie lag in den Studien im Ermessen des behandelnden Ophthalmologen. Dies könnte dadurch zu einem Bias führen, indem der Untersucher die Möglichkeit hätte, die Notwendigkeit einer Vitrektomie nach unterschiedlichen Kriterien abzuwägen oder diese bis nach dem Studienende hinauszuzögern.

Deshalb wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – trotz des Vorhandenseins dreier RCTs – als Anhaltspunkt gewertet.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ocriplasmin für die Gruppe „Patienten/innen mit einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik“ auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere durch die Abschwächung schwerwiegender Symptome.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ocriplasmin basiert auf den Ergebnissen einer Meta-Analyse der drei Studien TG-MV-006, TG-MV-007 und TG-MV-004.

#### *Mortalität (Gesamtmortalität)*

Für den Endpunkt Mortalität war das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit „beobachtendem Abwarten“ nicht statistisch signifikant.

#### *Morbidität*

##### Endpunkt: Besserung der Sehschärfe $\geq 2$ Zeilen (10 Buchstaben ETDRS)<sup>1</sup>

Für den Endpunkt Besserung der Sehschärfe wurde eine Responderauswertung mit einer Schwelle von  $\geq 2$  Zeilen (entsprechend 10 Buchstaben ETDRS) herangezogen. Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit „beobachtendem Abwarten“ war statistisch signifikant zugunsten von Ocriplasmin (RR 1,81; KI [1,26; 2,58]; ARR 12,4 %).

---

<sup>1</sup> Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Im G-BA bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes „Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 2$  Zeilen“ unterschiedliche Auffassungen. Die Gesamtaussage zur Bewertung des Zusatznutzens bleibt jedoch hiervon unberührt.

Eine dem Endpunkt maßgeblich zugrunde liegende Publikation zur Validierung der klinischen Relevanz (Koch et al. 2012<sup>2</sup>) wurde an einem von der Zulassung von Ocriplasmin abweichenden Patientenkollektiv mit dem Krankheitsbild „Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)“ und mit einer schlechteren Ausgangssehstärke von durchschnittlich 55 Buchstaben ETDRS durchgeführt. Bei der in den Zulassungsstudien von Ocriplasmin eingeschlossenen Patientenpopulation besteht eine vitreomakuläre Traktion und eine durchschnittliche Ausgangssehstärke von 65 Buchstaben ETDRS.

Es liegen im G-BA kontroverse Auffassungen hinsichtlich eines möglichen Einflusses der Ausgangssehstärke auf die Minimal Important Difference der klinischen Relevanz des Endpunktes „Verbesserung der Sehschärfe  $> 2$  Zeilen“ vor. Es bleibt offen, inwieweit bei einer geringeren Ausgangssehstärke ggf. kleine Verbesserungen der Sehschärfe von größerer Bedeutung sind. Zudem handelt es sich bei der Publikation um eine nicht randomisierte, nicht verblindete Erhebung. Durch dieses methodische Vorgehen besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse.

#### Endpunkt: Vitrektomie

Für den Endpunkt Vitrektomie wurde der Anteil Patienten erhoben, die nach Ermessen des Untersuchers im Laufe der Studie eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. Dabei erfolgte in den Studien eine Beobachtung bis Tag 28, nach Tag 28 war im weiteren Studienverlauf optional eine Vitrektomie möglich (unter anderem wenn sich keine Besserung zeigt). Im Fall einer Verschlechterung der Sehschärfe von  $\geq 2$  Zeilen ETDRS oder Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung, war zu jedem Zeitpunkt eine Vitrektomie zulässig.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit „beobachtendem Abwarten“ war statistisch signifikant zugunsten von Ocriplasmin (RR 0,63; KI [0,46; 0,88]; ARR 9,9 %).

Bezüglich der Bewertung von Subgruppenmerkmalen liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ausgangssehstärke (in Buchstaben ETDRS) vor.

Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt bei den Patienten mit einer Ausgangssehstärke  $> 60$  Buchstaben ETDRS (leichte Sehbeeinträchtigung; Ocriplasmin N=311; Kontrolle N=133); (RR 0,44; KI [0,27; 0,72]; ARR 11,8 %). nicht aber bei denen mit einem Wert von 35 bis 60 (mittelschwere Sehbeeinträchtigung; Ocriplasmin N=138; Kontrolle N=56), (RR 0,85; KI [0,52; 1,37]).

Eine getrennte Betrachtung der Subgruppen hinsichtlich der Ausgangssehstärke bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin in der VMT-Population mit leichter Symptomatik erfolgt nicht. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Subgruppenanalyse auf die Versorgungspraxis im Hinblick auf den Bezug der Ausgangssehstärke zur Indikationsstellung Vitrektomie, die nach Ermessen des Untersuchers in der Studie erfolgt, ist unklar. Die Effektmodifikation durch das Merkmal Ausgangssehstärke für den Endpunkt Vitrektomie basiert zudem nur auf einem Hinweis für eine Interaktion.

Unklar ist, ob die Gabe von Ocriplasmin die Vitrektomie ersetzt oder hinausschiebt.

---

<sup>2</sup> KOCH, K. R., MUETHER, P. S., HERMANN, M. M., HOERSTER, R., KIRCHHOF, B. & FAUSER, S. 2012. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 250, 201-9.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### Endpunkt: NEI VFQ-25<sup>3</sup> (Responder)

Das Ergebnis der Meta-Analyse war für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – erhoben mit dem NEI VFQ-25 Fragebogen – zum Vergleich von Ocriplasmin mit „beobachtendem Abwarten“ nicht signifikant.

#### *Nebenwirkungen*

Die Ergebnisse der Meta-Analyse waren für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“; „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ und „Verschlechterung der Sehschärfe  $\geq 6$  Zeilen (30 Buchstaben ETDRS)“ zum Vergleich von Ocriplasmin mit „beobachtendem Abwarten“ nicht signifikant.

Für den Endpunkt „Verschlechterung der Sehschärfe  $\geq 2$  Zeilen (10 Buchstaben ETDRS)“ zeigte sich in der Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität, die nicht erklärt werden kann. Deshalb wird dieser Endpunkt für die Betrachtung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Zu berücksichtigen ist, dass Nebenwirkungen einer Ocriplasmin-Behandlung – bedingt durch die Applikation mittels intravitrealer Injektion - im Vergleich zum „beobachtendem Abwarten“ aufgrund der im vorliegenden Studiendesign angewandten Placebo-Injektion im Kontrollarm unterschätzt werden könnten.

#### Unerwünschte Ereignisse (UE) am Auge

Für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse am Auge“ wurden alle UE erfasst, die mit der Lokalisation „Auge“ kodiert waren. Für diesen Endpunkt war das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten statistisch signifikant zuungunsten von Ocriplasmin (RR 1,23; KI [1,07; 1,40]; ARR -12,6 %).

Ein größerer Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum „beobachtenden Abwarten“ bei Patienten/innen mit leichter Symptomatik für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse am Auge“, der zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens bezüglich der Morbiditäts-bezogenen Endpunkte führen würde, wird jedoch als nicht belegt angesehen.

#### *Gesamtbewertung*

In der Gesamtbetrachtung liegt ein Zusatznutzen von Ocriplasmin für Patienten/innen mit einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ hinsichtlich des Endpunktes „Besserung der Sehschärfe  $\geq 2$  Zeilen (10 Buchstaben ETDRS)“ und des Endpunktes „Vitrektomie“ vor.

Bei der signifikanten Besserung der Sehschärfe um  $\geq 2$  Zeilen handelt es sich um eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen. Diese Einstufung wird dadurch gestützt, dass die zu bewertende Patientenpopulation eine vitreomakuläre Traktion mit leichter Symptomatik aufweist (die Studienpopulation hatte im Durchschnitt eine leichte Sehbeeinträchtigung nach ICD-10 (65 Buchstaben EDTRS)).

Bei der Vitrektomie handelt es sich um einen invasiven Eingriff, der mit entsprechenden Risiken einhergeht. Daher wird die geringere Anzahl von Vitrektomien unter der Behandlung

---

<sup>3</sup> National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire

von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, durch die damit verbundene Minimierung von Komplikationen, als signifikante Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen gewertet.

Somit wird in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen von Ocriplasmin für Patienten/innen mit einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik „beobachtendes Abwarten“ festgestellt, dessen Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird.

#### b) Patienten/innen mit einer vitreomakulären Traktion mit schwerer Symptomatik

Für Patienten/innen mit einer vitreomakulären Traktion mit schwerer Symptomatik wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier keine Angaben gemacht. Der Zusatznutzen gilt für diese Patientengruppe deshalb als nicht belegt.

#### Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ocriplasmin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Ocriplasmin einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens beinhaltet die Betrachtung der Verringerung der Vitrektomie von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“. Die signifikante Verringerung der Vitrektomie durch die Behandlung mit Ocriplasmin gegenüber dem „beobachtenden Abwarten“ wurde in den Studien über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten untersucht. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist unklar, ob durch die Anwendung von Ocriplasmin die Operation verschoben oder ersetzt wird. Durch eine Vitrektomie entwickelt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit als Folgekomplikation eine Katarakt. Da zu Ocriplasmin keine Langzeitdaten vorliegen und somit auch nicht zu dessen Folgekomplikationen, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob Ocriplasmin tatsächlich und in welchem Ausmaß auch zu einer Verringerung der Kataraktbildung führt. Dadurch ist das Ausmaß des Zusatznutzens nur eingeschränkt beurteilbar.

Des Weiteren ist bisher keine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Ocriplasmin-Behandlung gegenüber dem „beobachtenden Abwarten“ gezeigt worden. Eine weitergehende Untersuchung des patientenrelevanten Endpunktes gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Langzeitwirkung von Ocriplasmin ist für den G-BA zusätzlich von Interesse.

Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens auf 5 Jahre für gerechtfertigt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Modul 3 angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jetrea® (Wirkstoff: Ocriplasmin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. September 2013):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002381/WC500142158.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf)

Jetrea® darf nur von einem qualifizierten Ophthalmologen zubereitet und verabreicht werden, der mit intravitrealen Injektionen vertraut ist.<sup>4</sup>

Bei Patienten/innen mit einer asymptomatischen vitreomakulären Traktion besteht im Regelfall keine Behandlungsnotwendigkeit.

Die Patienten/innen sollen über Therapiealternativen einschließlich eines „beobachtenden Abwartens“ und insbesondere über die Möglichkeit der seitengetrenten Selbstbeobachtung informiert werden. Dabei sollen die möglichen Erfolgswahrscheinlichkeiten gegenüber möglichen Risiken einer Ocriplasmin-Behandlung im Vergleich zu einem „beobachtenden Abwarten“ sowie der Vitrektomie aufgezeigt werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren für Arzneimittel auf den Angaben der Fachinformationen und den Angaben der Lauer-Taxe (Kosten der Arzneimittel) (Stand: 1. September 2013).

Die Therapiekosten für die ambulante Leistungserbringung basieren auf dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 1. Oktober 2013) und für die stationäre Leistungserbringung auf dem G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2013 sowie dem Bundesbasisfallwert 2013 (BBFW).

---

<sup>4</sup> Fachinformation Jetrea® Stand März 2013

1. Laut Fachinformation von Jetrea® beträgt die empfohlene Dosis 0,125mg (0,1 ml der verdünnten Lösung). Diese wird nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert. Jede Durchstechflasche sollte nur einmal und nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge. Eine Behandlung des zweiten Auges ist möglich, allerdings wird eine gleichzeitige Behandlung an beiden Augen lt. Fachinformation nicht empfohlen.

Die Applikation von Ocriplasmin erfolgt durch eine intravitreale Injektion. Eine EBM-Ziffer für die intravitreale Injektion liegt nicht vor. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Ocriplasmin sind daher zum Zeitpunkt des Beschlusses nicht zu quantifizieren.

Nach Ermessen des behandelnden Ophthalmologen können präoperativ Antibiotikahaltige Tropfen gegeben werden.

Des Weiteren sind laut Fachinformation von Ocriplasmin im Anschluss an die intravitreale Injektion Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen, wie z. B. intraokulare Entzündungen/Infektionen oder eine Zunahme des intraokularen Drucks (IOD).

Infolge einer Ocriplasmin-Anwendung entstehen weitere Kosten im ambulanten Bereich durch die Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen<sup>5</sup>.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden nicht medikamentöse Behandlungen festgelegt.

2. Im Rahmen des „beobachtenden Abwartens“ sind die Art und Anzahl der vorgenommenen Kontrolluntersuchungen aufgeführt.
3. Für die Pars-plana-Vitrektomie werden die Kosten für eine stationäre Operation angegeben (ca. 2534 – 2927 EUR). Berechnungsgrundlage bilden die Bewertungsrelationen der DRGs C03C<sup>6</sup> (0,954) und C03D<sup>7</sup> (0,826) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2013 (3.068,37 EUR). Die DRGs C03C und C03D stellen die relevanten operativen Eingriffe für eine v bei vitreomakulärer Traktion dar. Weitere Abrechnungstatbestände (wie z.B. Zu/Abschläge etc.) werden hier nicht berücksichtigt.

Die Pars-plana-Vitrektomie kann auch ambulant durchgeführt werden. Konkrete EBM-Ziffern zur Abrechnung des Eingriffs bei VMT-Patienten liegen nicht vor. Mögliche in der GKV-Versorgung bestehende, ggf. nicht öffentliche Verträge zur Abrechnung dieses Eingriffes sind für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet. Darüber hinaus entstehen infolge einer Pars-plana-Vitrektomie durch notwendige Kontrolluntersuchungen weitere Kosten im ambulanten Bereich.

---

<sup>5</sup> EBM-Ziffern:

- 06330 Perimetrie (Punkte = 140)
- 06333 binokulare Untersuchung (51 Punkte)

Orientierungspunktwert 10 Cent/Punkt

<sup>6</sup> Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, ohne extrakapsuläre Extradaktion der Linse (ECCE), außer bei bösartiger Neubildung des Auges, mit bestimmtem Eingriff an der Retina (G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2013)

<sup>7</sup> Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, ohne extrakapsuläre Extradaktion der Linse (ECCE), außer bei bösartiger Neubildung des Auges, ohne bestimmten Eingriff an der Retina (G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2013)

Die im Beschluss aufgeführten Kosten für die vorgenommenen diagnostischen und Kontrolluntersuchungen enthalten die Kosten für die Perimetrie (14,00 €) und für die binokulare Untersuchung (5,10 €) sowie die Aufführung der Untersuchung mit diagnostischen Verfahren wie die optische Kohärenz Tomographie OCT (Kosten nicht quantifizierbar). Diese Untersuchungen fallen bei allen Therapieoptionen an. Die Häufigkeit der eingesetzten Untersuchung kann hierbei unterschiedlich sein (vgl. Ausführungen zur Anzahl der Kontrolluntersuchung in der Tabelle Therapiekosten des Beschlusses).

Die ärztlichen Grundpauschalen und ggf. der Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung sowie ggf. der Strukturzuschlag nicht-operierender Augenärzte fallen für die Behandlung der Patienten im Regelfall pro Quartal an und werden daher nicht gesondert aufgeführt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer ThromboGenics N.V. hat mit Schreiben vom 14. Dezember 2012 eingegangen am 17. Dezember 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Februar 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. April 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 29. April 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Ocriplasmin ist 1. Mai 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ocriplasmin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. September 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2013 1. Oktober 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2013	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken