

## 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 (Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 4. April 2019

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ocriplasmin (Jetrea®) gemäß Fachinformation .....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	4
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	10
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	11
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
	2.4 Therapiekosten .....	12
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>16</b>

## 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 folgenden 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Ocriplasmin erstmalig am 29. April 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 17. Oktober 2013 wurde eine Befristung bis zum 15. Oktober 2018 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Jetrea® am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 12. Oktober 2018 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ocriplasmin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2019 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur

Nutzenbewertung 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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**

### **2.1.1 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.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit vitreomakulärer Traktion und leichter Symptomatik (z. B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik)

Beobachtendes Abwarten

- b) Erwachsene mit vitreomakulärer Traktion und schwerer Symptomatik (z. B. progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen, progrediente Sehstörungen)

Pars-plana-Vitrektomie

### 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 dagegensprechen.

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.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 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 nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Pars-plana-Vitrektomie in Betracht.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff für den Wirkstoff Ocriplasmin vom 17. Oktober 2013 vor, der durch den vorliegenden Beschluss ersetzt wird.

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 zugrundeliegenden 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.

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.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ocriplasmin wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit vitreomakulärer Traktion und leichter Symptomatik (z. B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik)

Für erwachsene Patienten mit vitreomakulärer Traktion und leichter Symptomatik liegt für Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen mit leichter Symptomatik (z. B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik) liegen die fünf relevanten Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 (OASIS) vor.

Während die Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007 bereits Grundlage der ersten Nutzenbewertung von Ocriplasmin im Jahr 2013 waren, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers mit Ablauf der Befristung zwei neue Studien J-12-075 (Datenschnitt zu 6 Monaten) und OASIS (Datenschnitte 6 und 12 bzw. 24 Monate) vorgelegt.

Bei allen fünf Studien handelt es sich jeweils um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studien. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer symptomatischen fokalen vitreomakulären Adhäsion, die der VMT entspricht. Es erfolgte eine randomisierte Zuteilung auf zwei Studienarme. Patienten im Interventionsarm erhielten eine einmalige intravitreale Injektion mit Ocriplasmin, während im Kontrollarm eine einmalige Injektion von Placebo (Studien TG-MV-006 und TG-MV-007) bzw. eine Scheininjektion (Studien TG-MV-004, J-12-075, OASIS) durchgeführt wurde. In der vorliegenden Indikation stellen im Kontrollarm Placebo- bzw. Scheininjektionen eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ dar. In allen Studien wurden die Patienten nach Ocriplasmin- bzw. Schein- oder Placeboinjektion entsprechend über mindestens 6 Monate weiter beobachtet. Spätestens ab Tag 28 nach Injektion durfte in allen Studienarmen nach Ermessen des Prüfarztes eine optionale Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt werden, wobei diese bei einer Verschlechterung der Grunderkrankung bzw. der Sehschärfe auch schon vorher erfolgen konnte. Der primäre Endpunkt aller Studien war die nicht-chirurgische Lösung der VMT am Tag 28 nach Injektion (bzw. Tag 14 nach Injektion in der Studie TG-MV-004). Als sekundäre Endpunkte wurden Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Auch basiert die vorliegende Nutzenbewertung jeweils auf den Gesamtpopulationen der Studien, da der Anteil der Patienten, die nicht zulassungskonform behandelt wurden und eine schwere Symptomatik aufwiesen (operationalisiert über die Sehschärfe; Visusdezimalwert  $< 0,1$ ; entspricht  $< 35$  Buchstaben Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)), in den vorgelegten Studien jeweils unter 20 % der Studienpopulation liegt.

Mit Ausnahme der Studie OASIS hatten alle Studien eine Studiendauer von je 6 Monaten. Die Studie OASIS lief als Langzeitstudie über einen Zeitraum von 24 Monaten. Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnissen der fünf eingeschlossenen Studien zu Monat 6 sowie die Ergebnisse der Langzeitstudie OASIS zu Monat 24 zugrunde. Sofern keine verwertbaren Daten zu Monat 24 vorliegen, werden für Studie OASIS hilfsweise Auswertungen zu Monat 12 (hier für die gesundheitsbezogene Lebensqualität) herangezogen. Zu Monat 6 kann trotz der zwei unterschiedlichen Kontrollinterventionen (Injektion von Placebo in den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 vs. Scheininjektion in den Studien TG-MV-004, J-12-075, OASIS) aufgrund homogener Ergebnisse auf die metaanalytische Zusammenfassung aller fünf Studien abgestellt werden.

Der G-BA hatte den Erstbeschluss zu Ocriplasmin vor dem Hintergrund fehlender Langzeitdaten insbesondere zu Vitrektomie, Kataraktbildung und gesundheitsbezogener Lebensqualität befristet. Für die Nutzenbewertung von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ werden nachfolgend neben den gemeinsamen Effektschätzern der Metaanalyse zum Datenschnitt nach 6 Monaten, nun die Ergebnisse zu Monat 12 bzw. 24 berücksichtigt.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### **Mortalität**

Es zeigt sich weder in der Metaanalyse zu Monat 6, noch in Studie TG-MV-014 zu Monat 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## **Morbidität**

### *Sehschärfe (Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 2$ Zeilen)*

Eine Veränderung der Sehschärfe wurde als bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) im Rahmen aller Studien mithilfe der etablierten ETDRS-Sehtafel erhoben. Der Endpunkt wurde in allen fünf Studien u.a. als Verbesserung der Sehschärfe anhand verschiedener präspezifizierter Responsekriterien ausgewertet. Für die Metaanalyse wird die Responderauswertung mit der Schwelle von  $\geq 2$  Zeilen (entsprechend  $\geq 10$  Buchstaben ETDRS) herangezogen. In der Metaanalyse zeigt sich zu Monat 6 ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber dem beobachtenden Abwarten zugunsten von Ocriplasmin [Metaanalyse: RR = 1,57 [95% KI: 1,23; 2,01]; p = 0,007]. Aus den Auswertungen der Studie OASIS zu Monat 24 lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ocriplasmin und dem beobachtenden Abwarten ableiten [RR = 1,24 [95% KI: 0,91; 1,71]; p = 0,114].

### *Vitrektomie*

Für den Endpunkt Vitrektomie wurde der Anteil der Patienten erhoben, der im Laufe der Studien nach Ermessen des Untersuchers eine Pars-plana-Vitrektomie erhielt. 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.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Vitrektomie zeigt sich zu Monat 6 in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten [Metaanalyse: RR = 0,78 [95% KI: 0,63; 0,95]; p=0,027]. Zu Monat 24 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt Vitrektomie (Studie OASIS) nicht statistisch signifikant [RR = 0,79 [95% KI: 0,62; 1,00]; p = 0,080].

### *Metamorphopsien*

Metamorphopsien (Bildverzerrungen) wurden in der Studie OASIS zu Monat 6 sowie Monat 24 mithilfe des Amsler-Gitter-Tests erhoben. Derzeit ist unklar, ob dieses Diagnostikinstrument aufgrund der in der Literatur beschriebenen, niedrigen Sensitivität als hinreichend valide angesehen werden kann. Auch war die valide Erhebung des Endpunktes in der Studie nicht sichergestellt (keine verpflichtende Erhebung im Studienprotokoll vorgesehen), so dass für diesen patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung weder zu Monat 6, noch zu Monat 24 verwertbare Daten vorliegen.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *NEI VFQ-25 (Veränderung um $> 3,6$ Punkte, Veränderung um $\geq 5$ Punkte)*

Der NEI VFQ-25 ist ein etablierter Fragebogen zur Erfassung der visusbezogenen Lebensqualität bei Augenerkrankungen und wird in der Indikation der vitreomakulären Traktion als angemessen und valide eingestuft. Es handelt sich um ein Instrument zur Selbstbeurteilung durch den Patienten; der Fragebogen besteht aus 25+1 Fragen und 12 Skalen. Für die Auswertung werden Domänenwerte von 0 bis 100 berechnet, wobei die 100 keine Einschränkungen und ein normales Sehvermögen darstellt. Eine Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand (1=ausgezeichnet bis 5=schlecht) wird als alleinstehendes Merkmal betrachtet und ist in der Gesamtpunktzahl nicht inbegriffen; diese setzt sich aus 25 Fragen (11 Subskalen) zum Sehvermögen zusammen.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen nicht herangezogen, da das für diese Analyse verwendete Responsekriterium – die MID – als nicht hinreichend validiert bewertet wird. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte Validierungsstudie zur MID für den Fragebogen NEI VFQ-25 wird vom IQWiG aufgrund aktueller wissenschaftlicher Diskussionen als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität der MID zu belegen. Diese Beurteilung fußt insbesondere darauf, dass der Anker Sehschärfe in der vorliegenden Indikation aufgrund mangelnder Korrelation mit dem NEI VFQ-25 als ungeeignet eingeschätzt wird, um daraus eine ankerbasierte MID für die Veränderung der Lebensqualität abzuleiten. Das IQWiG betrachtet für den Summenscore des NEI VFQ-25 die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn zu Studienende bzw. zu Monat 6. In der Metaanalyse zeigt sich zu Monat 6 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin [Metaanalyse: MD = 2,76 [95% KI: 0,75; 4,76]; p=0,019; Hedges' g: 0,25 [0,06; 0,45]]. Da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt, lässt sich nach Auffassung des IQWiG nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Die Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen werden ergänzend dargestellt.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in der früheren Bewertung von Ocriplasmin bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Lebensqualität herangezogen.

Das post hoc definierte Responsekriterium von 3,6 Punkten wurde in der Erstbewertung von 2013 berücksichtigt und wird demnach auch im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren als MID zugrunde gelegt. Die Responderanalysen zeigen für den NEI VFQ-25 Gesamtscore für eine Veränderung um > 3,6 Punkte in der Metaanalyse zu Monat 6 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten [Metaanalyse: RR = 1,33 [95% KI: 1,01; 1,75]; p=0,044]. Auch die Responderanalysen zur im Studienprotokoll präspezifizierten MID von 5 Punkten zeigen für eine Veränderung um  $\geq 5$  Punkte für den NEI VFQ-25 Gesamtscore in der Metaanalyse zu Monat 6 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten [Metaanalyse: RR = 1,38 [95% KI: 1,10; 1,72]; p=0,016].

Zu Monat 24 sind aufgrund des hohen Anteils der in der Auswertung der Studie OASIS unberücksichtigt gebliebenen Patienten (> 30 %) die Ergebnisse nicht verwertbar. Hilfsweise werden daher für die Lebensqualität die Ergebnisse zu Monat 12 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Summenscore des NEI VFQ-25 wird analog zu Monat 6 auch zu Monat 12 die durch das IQWiG betrachtete Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn zu Monat 12 ergänzend dargestellt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Responderanalysen für den NEI VFQ-25 Gesamtscore zeigen in der Studie OASIS zu Monat 12 weder für eine Veränderung um > 3,6 Punkte, noch für eine Veränderung um  $\geq 5$  Punkte einen statistisch signifikanten Vor- oder Nachteil für Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten. Diese Responderanalysen werden vom G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

## Nebenwirkungen

### SUE

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich weder in der Metaanalyse zu Monat 6, noch in der Studie OASIS zu Monat 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Spezifische UEs: Katarakt (Kombination aus PTs), Augenerkrankungen (SOC), Fotopsie (PT), Photophobie (PT), Mouches volantes (PT), Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)*

Für den Endpunkt Katarakt (Kombination aus PTs) zeigt sich weder in der Metaanalyse zu Monat 6, noch in der Studie OASIS zu Monat 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ocriplasmin und dem beobachtenden Abwarten. Es bleibt unklar, ob die Nachbeobachtungszeit in den Studien ausreichend war, um die Entstehung von Katarakten umfassend zu erfassen.

Sowohl für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) [Metaanalyse: RR = 1,35 [95% KI: 1,15; 1,58]; p=0,006], als auch für die Endpunkte Fotopsie (PT) [Metaanalyse: RR = 5,04 [95% KI: 1,76; 1,14,41]; p=0,016] sowie Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs) [Metaanalyse: RR = 1,91 [95% KI: 1,35; 2,70]; p=0,010] zeigen sich in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Nachteile für Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten zu Monat 6. Für den Endpunkt Mouches volantes (PT) zeigt sich eine signifikante Interaktion zwischen den Studien mit Scheininjektion (TG-MV-004, J-12-075 und OASIS) und den Studien mit Placeboinjektion (TG-MV-006 und TG-MV-007), so dass eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien daher für den Endpunkt nicht sinnvoll ist. Die Effektschätzung basiert ausschließlich auf den Studien bei der eine Scheininjektion im Kontrollarm durchgeführt wurde, da diese dem beobachtenden Abwarten besser entspricht. In der Metaanalyse der Studien mit Scheininjektion im Kontrollarm (TG-MV-004, J-12-075 und OASIS) zeigt sich in dem Endpunkt Mouches volantes (PT) für Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten ein statistisch signifikanter Nachteil [Metaanalyse: RR = 5,40 [95% KI: 2,34; 12,48]; p=0,013].

Zu Monat 24 zeigen sich in der Studie OASIS in der Kategorie der spezifischen UE jeweils statistisch signifikante Nachteile von Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten (mit Scheininjektion) für die Endpunkte Dyschromatopsie (Kombination aus PTs), Fotophobie (PT), Fotopsie (PT) sowie Mouches volantes (PT).

Die Ereignisse zu Monat 24 im Endpunkt Dyschromatopsie (Kombination aus PTs) sind in der Studie OASIS größtenteils bereits zu Monat 6 aufgetreten. Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden innerhalb der Auswertungen der Metaanalysen zu Monat 6 nicht dargestellt, da sich zwischen den Studien keine gleichgerichteten Effekte zeigten. Für den Endpunkt Fotophobie sind die Ereignisse zu Monat 24 in der Studie OASIS alle bereits zu Monat 6 aufgetreten. Die Ergebnisse zum Endpunkt Fotophobie (PT) wurden innerhalb der Auswertungen zu Monat 6 nicht dargestellt, da sich mit verschiedenen statistischen Modellen keine gleichgerichteten Effekte der Studien zeigten. Auch für die Endpunkte Fotopsie (PT) und Mouches volantes (PT) sind die Ereignisse zu Monat 24 in der Studie OASIS zum Großteil bereits nach Monat 6 aufgetreten, sodass sich ein ähnlicher Effekt zu beiden Datenschnitten zeigt.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen mit leichter Symptomatik (z. B. geringe Visusverschlechterung,

geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik) liegen einerseits die Ergebnisse einer Metaanalyse von 5 Studien (TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und OASIS) zu Monat 6 und andererseits die Ergebnisse der Studie OASIS zu Monat 24 vor. Während die Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007 bereits Grundlage der ersten Nutzenbewertung von Ocriplasmin im Jahr 2013 waren (Datenschnitt zu Monat 6), wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers mit Ablauf der Befristung die zwei neuen Studien J-12-075 (Datenschnitt zu 6 Monaten) und OASIS mit Datenschnitten zu Monat 6 sowie 12 bzw. 24 vorgelegt.

Zusammenfassend bestätigen sich zu Monat 6 auf Basis der Metaanalyse in der Endpunktkategorie Morbidität für die Endpunkte Verbesserung der Sehschärfe und Vitrektomie die in der Erstbewertung 2013 gesehenen statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Zu Monat 24 hingegen zeigen sich in der Studie OASIS weder für die Verbesserung der Sehschärfe, noch für die Vitrektomie statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ocriplasmin und dem beobachtenden Abwarten.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Responderanalysen zu Monat 6 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten, zu Monat 12 lässt kein statistisch signifikanter Vorteil für Ocriplasmin ableiten.

Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil lassen sich zu Monat 6 in der Metaanalyse statistisch signifikante Nachteile für Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ableiten. Diese statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Ocriplasmin bleiben zu Monat 24 erhalten.

In der Gesamtschau zeigen sich zu Monat 6 für Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten Vorteile in den Endpunkten „Vitrektomie“ und „Verbesserung der Sehschärfe“, sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die sich nach 12 bzw. 24 Monaten nicht statistisch signifikant bestätigen. Sowohl zu Monat 6, als auch zu Monat 24 liegen bei den Nebenwirkungen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ocriplasmin vor.

Insgesamt wird aus diesen Erwägungen heraus der Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen mit leichter Symptomatik als gering eingestuft.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei allen fünf Studien der Metaanalyse zu Monat 6 handelt es sich jeweils um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudien. Analog zur Erstbewertung bestehen Unsicherheiten bezüglich der Abgrenzung der relevanten Patientenpopulationen allein auf Basis der Sehschärfe. Weitere Symptome, die bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Beschreibung dieser Patientengruppe genannt wurden (z. B. keine Progression der Symptomatik), wurden nicht berücksichtigt. Auch bestehen unverändert gegenüber der Erstbewertung Limitationen aufgrund der studienspezifischen, nicht präspezifizierten Entscheidungskriterien zur Indikationsstellung und Durchführung einer Pars-Plana-Vitrektomie. Die Entscheidung zur Durchführung einer Vitrektomie lag in den Studien im Ermessen des behandelnden Ophthalmologen.

Vor dem Hintergrund der Befristungsaufgaben haben die Langzeitdaten besondere Relevanz. Mit der zu dem Datenschnitt zu Monat 24 vorgelegten Studie TG-MV-014 (OASIS) liegt für die Bewertung des Zusatznutzens zu Monat 24 eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene für die Studie OASIS als niedrig bewertet. Auf Endpunktebene liegt für die Ergebnisse aller Endpunkte der Studie zu Monat 12 bzw. 24 potenziell überwiegend aufgrund des hohen oder unklaren Anteils ersetzter Werte eine hohe Verzerrung vor.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene mit vitreomakulärer Traktion und schwerer Symptomatik (z. B. progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen, progrediente Sehstörungen)

Für erwachsene Patienten mit vitreomakulärer Traktion und schwerer Symptomatik ist der Zusatznutzen für Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientenpopulation erwachsener Patienten mit vitreomakulärer Traktion und schwerer Symptomatik wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Jetrea® mit dem Wirkstoff Ocriplasmin aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 17. Oktober 2013.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch  $\leq$  400 Mikrometer ( $\mu\text{m}$ ) Durchmesser.“

Für die Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit vitreomakulärer Traktion und leichter Symptomatik (z. B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik) und
- b) Erwachsene mit vitreomakulärer Traktion und schwerer Symptomatik (z. B. progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen, progrediente Sehstörungen)

##### Patientengruppe a

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA das beobachtende Abwarten bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer einerseits die Ergebnisse einer Metaanalyse zu Monat 6 unter Einschluss von 5 RCTs und andererseits die Ergebnisse der Studie TG-MV-014 (OASIS) zu Monat 24 vor, die vergleichende Aussagen für Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten ermöglichen.

Zu Monat 6 bestätigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Endpunkte Verbesserung der Sehschärfe und Vitrektomie die in der Erstbewertung 2013 gesehenen statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden

Abwarten. Zu Monat 24 zeigen sich in der Studie OASIS weder für die Verbesserung der Sehschärfe, noch für die Vitrektomie statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ocriplasmin und dem beobachtenden Abwarten.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich zu Monat 6 auf Basis der Responderanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten, der sich zu Monat 12 aus den Responderanalysen jedoch nicht ableiten lässt.

In der Kategorie der Nebenwirkungen verbleiben in der Gesamtschau zu Monat 6 statistisch signifikante Nachteile für Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, die sich zu Monat 24 bestätigen.

In der Gesamtschau zeigen sich zu Monat 6 für Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten Vorteile in den Endpunkten „Vitrektomie“, „Verbesserung der Sehschärfe“ sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die sich nach 12 bzw. 24 Monaten nicht statistisch signifikant bestätigen. Sowohl zu Monat 6, als auch zu Monat 24 liegen bei den Nebenwirkungen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ocriplasmin vor. In der Gesamtschau wird für erwachsene Patienten mit vitreomakulärer Traktion und leichter Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten abgeleitet.

### Patientengruppe b

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die Pars-plana-Vitrektomie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit vitreomakulärer Traktion und schwerer Symptomatik der Zusatznutzen für Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

## **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: 25. Februar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jetrea-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jetrea-epar-product-information_de.pdf)

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

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

Die Patienten sollen über Therapiealternativen einschließlich eines „beobachtenden Abwartens“ und insbesondere über die Möglichkeit der seitengetrenten Selbstbeobachtung informiert werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2019). Die Therapiekosten für die ambulante Leistungserbringung basieren auf dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 1. Januar 2019).

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 laut Fachinformation nicht empfohlen.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ocriplasmin	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			
Patientenpopulation b				
Pars-plana-Vitrektomie	keine Angaben möglich			

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ocriplasmin	Einmalgabe	1 Injektion à 0,125 mg	0,125 mg	1	1

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Patientenpopulation b					
Pars-plana-Vitrektomie	keine Angaben möglich				

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ocriplasmin <sup>2</sup>	1 Injektion	3.247,97 €	1,77 €	182,22€	3.063,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Patientenpopulation b					
Pars-plana-Vitrektomie	keine Angaben möglich				

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019

**Kosten der Pars-Plana-Vitrektomie:**

<sup>2</sup> Erstattungsbetrag.

Die Pars-plana-Vitrektomie kann sowohl ambulant, als auch stationär durchgeführt werden. Zur Abbildung der ambulanten Durchführung der Pars-plana-Vitrektomie sind folgende Gebührenordnungspositionen (GOPs) des EBM berechnungsfähig: operative Leistung (GOP 31334/36334), postoperative Überwachung (GOP 31504/36504), Nachbehandlung bei Überweisung durch den Operateur (GOP 31720), Nachbehandlung durch den Operateur (GOP 31721) sowie für die Narkose (GOP 31824/36824).

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation b				
Pars-Plana-Vitrektomie	operative Leistung (GOP 31334/36334)	266,56 € - 397,30 €	1x	266,56 € - 397,30 €
	postoperative Überwachung (GOP 31504/36504)	9,42 € - 80,41 €	1x	9,42 € - 80,41 €
	Nachbehandlung bei Überweisung durch den Operateur (GOP 31720)	45,02 €	1x	45,02 €
	Nachbehandlung durch den Operateur (GOP 31721)	38,42 €	1x	38,42 €
	Narkose (GOP 31824/36824)	123,59 € - 197,84 €	1x	123,59 € - 197,84 €

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Behandlungskosten der intravitrealen Injektion, der Pars-Plana-Vitrektomie und der erforderlichen Kontrolluntersuchungen gegeben.

Die Applikation von Ocriplasmin erfolgt durch eine intravitreale Injektion. Für die intravitreale Injektion liegen GOPs des EBM vor (GOP 31371 / 36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372 / 36372 (linkes Auge)).

Infolge einer Ocriplasmin-Anwendung entstehen weitere Kosten im ambulanten Bereich durch die Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen. Zum Zeitpunkt des Beschlusses sind ein Teil der prä- bzw. postoperativen Kontrollen (z.B. optische Kohärenztomographie (OCT)) nicht über den EBM berechnungsfähig, so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

Von der Nichtdarstellung der Kosten unberührt bleibt die Verpflichtung des Bewertungsausschusses, nach § 87 SGB V Abs. 5b Satz 5 SGB V über eine Anpassung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen zu entscheiden, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung zwingend erforderliche Leistungen vorsieht.

Für die vorgenommenen diagnostischen Untersuchungen und Kontrolluntersuchungen fallen bei allen Therapieoptionen Kosten an. Häufigkeit und Art der eingesetzten Untersuchung kann hierbei patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin können die entstehenden Kosten jedoch nicht quantifiziert werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ocriplasmin	Intravitreale Injektion (IVOM)  (GOP 31371/ 36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372 / 36372 (linkes Auge))	87,34 € - 182,14 €	1x	87,34 € - 182,14 €
	Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar		nicht quantifizierbar
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Patientenpopulation a</b>				
beobachtendes Abwarten	Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar		nicht quantifizierbar
<b>Patientenpopulation b</b>				
Pars-Plana-Vitrektomie	Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar		nicht quantifizierbar

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 12. August 2014 überprüft und bestätigt.

Am 12. Oktober 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nummer 5 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ocriplasmin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Oktober 2018 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 10. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Februar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 25. Februar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. März 2019 übermittelt.

Am 6. März 2019 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 1. März 2019 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 10. Januar 2019. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 26. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2014	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. März 2019 20. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. April 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken