

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ocriplasmin (Jetrea[®])

Oxurion NV
(ehemals ThromboGenics NV)

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.10.2018

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 10 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 10 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 12 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 13 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 14 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 11 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 13 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Ocriplasmin bewirkt eine Lösung der pathologischen Traktion zwischen Glaskörper und Makula bei VMT | 7 |
| Abbildung 2: Ocriplasmin als verkürzte Form des humanen Plasmins | 8 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BCVA | bestkorrigierte Sehschärfe (Best corrected visual acuity) |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (DNS, Deoxyribonucleic acid) |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ERM | Epiretinale Membran |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FTMH | durchgreifendes Makulaloch (Full-thickness macular hole) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| kDa | kiloDalton [Einheit der Molekülmasse] |
| PVD | hintere Glaskörperabhebung (Posterior Vitreous Detachment) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| VFQ | Visual Function Questionnaire |
| VMA | Vitreomakuläre Adhäsion |
| VMT | Vitreomakuläre Traktion |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|--------------------|
| Wirkstoff: | Ocriplasmin |
| Handelsname: | Jetrea® |
| ATC-Code: | S01XA22 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|--|------------------|--|--|
| PZN 11281628* | EU/1/13/819/002* | 0,375 mg in 0,3 ml fertiger Injektionslösung | Eine Packung enthält 1 Durchstechflasche. 0,1 ml der fertigen Injektionslösung enthalten 0,125 mg Ocriplasmin |
| PZN 05024979 | EU/1/13/819/001 | 0,5 mg in 0,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung | Eine Packung enthält 1 Durchstechflasche. Nach Verdünnung mit 0,2 ml Kochsalzlösung enthalten 0,1 ml der verdünnten Lösung 0,125 mg Ocriplasmin |
| * Diese Formulierung (fertige Injektionslösung) wurde in Deutschland zum 17. September 2018 eingeführt und zuvor in Deutschland nicht vermarktet. Sie ersetzt die bisherige Formulierung (Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung), die seit dem 17. September 2018 nicht mehr in Deutschland vermarktet wird [1]. | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ocriplasmin ist das erste und bislang einzige Arzneimittel, das für die kurative medikamentöse Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen zugelassen ist, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser [2, 3].

Ocriplasmin wird minimal-invasiv mittels einer einmaligen Injektion intravitreal, d. h. in den Glaskörper des Auges, verabreicht. Dieser Eingriff erfolgt ambulant. Die Behandlung im zugelassenen Indikationsgebiet mit Ocriplasmin erfolgt für das Krankheitsbild VMT, das sich mit klinischer Symptomatik, wie Minderung der Sehschärfe oder Sehstörungen (z. B. Metamorphopsien [Verzerrung des Bildes]), äußert.

Ocriplasmin besitzt proteolytische Effekte und führt zu einer Verflüssigung des Glaskörpers, wodurch bei einer VMT die pathologischen Traktionen zwischen Glaskörper und Makula gelöst werden. Die Auflösung der bestehenden pathologischen Traktionen führt zu einer vollständigen Ablösung des Glaskörpers von der Netzhaut, wodurch das Entstehen von Makulalöchern verhindert wird bzw. bereits bestehende kleine Makulalöcher geschlossen werden können. Dadurch werden die durch die morphologische Traktion verursachten klinischen Symptome verbessert oder vollständig beseitigt.

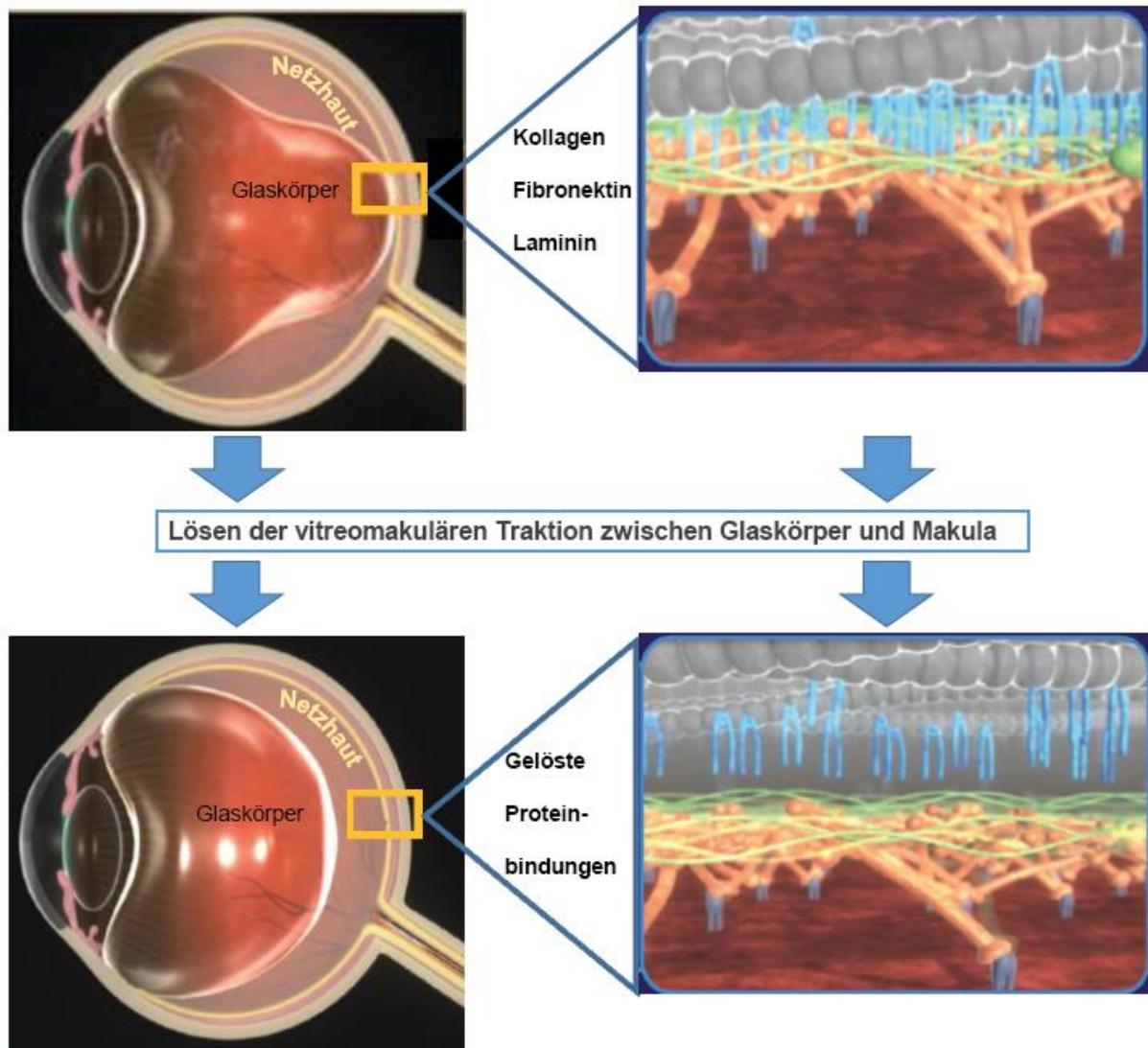


Abbildung 1: Ocriplasmin bewirkt eine Lösung der pathologischen Traktion zwischen Glaskörper und Makula bei VMT (eigene Darstellung)

Bei einem physiologischen pH-Wert ist Ocriplasmin hoch proteolytisch und auch autolytisch, was die Dauer der Ocriplasmin-Aktivität begrenzt. (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation [2]). Die Ocriplasmin-Wirkstoff-Spiegel im Glaskörper sinken daher nach der intravitrealen Verabreichung rasch ab. In einer klinischen Studie mit Patienten, die für eine Vitrektomie vorgesehen waren und 0,125 mg Jetrea[®] erhielten, betrug die Ocriplasmin-Aktivität 2 bis 4 Stunden nach der Injektion 9 % der theoretischen Ausgangskonzentration. Nach 7 Tagen lag sie unterhalb der Nachweisgrenze [2]. Wegen der geringen verabreichten Menge (0,125 mg) werden nach der intravitrealen Injektion keine nachweisbaren Ocriplasmin-Wirkstoff-Spiegel im systemischen Kreislauf erwartet [2].

Das Produkt ist eine sterile, klare und farblose Lösung ohne Konservierungszusätze. Die Durchstechflasche muss im Gefrierschrank ($-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) gelagert und vor Licht geschützt werden und ist dann bis zu 3 Jahre haltbar [2].

Pharmakologisch ist Ocriplasmin eine rekombinante, verkürzte Form der humanen Serin-Protease Plasmin (Molekulargewicht 27,2 kDa) mit erhaltener enzymatischer Aktivität. Die enzymatischen Eigenschaften zielen sowohl auf spezifische Komponenten der Glaskörperarchitektur als auch auf die Anheftungsstellen des Glaskörpers an der Makula. Die proteolytischen Eigenschaften von Ocriplasmin führen zur Spaltung von Kollagen, Fibronectin und Laminin, wodurch eine Verflüssigung des Glaskörpers und die Abhebung von der Netzhaut, spezifisch im Bereich der Makula, erreicht werden [2, 4]. Damit können pathologische Traktionen, die sich zwischen Glaskörper und Makula gebildet haben, enzymatisch aufgelöst werden. Hierdurch können die im Modul 3 detailliert beschriebenen klinischen Symptome des Krankheitsbildes VMT verbessert oder beseitigt werden.

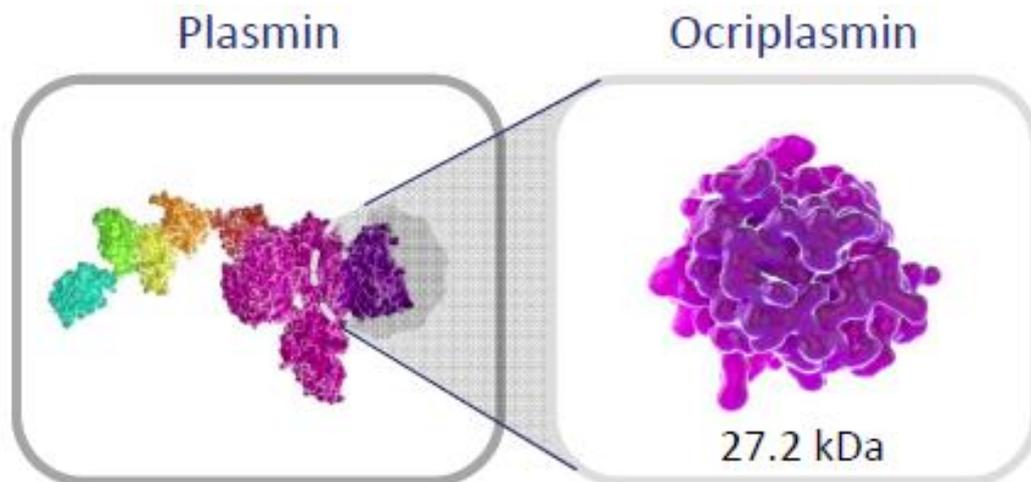


Abbildung 2: Ocriplasmin als verkürzte Form des humanen Plasmins (eigene Darstellung)

Ocriplasmin wird aus Microplasminogen hergestellt und in einem *Pichia pastoris*-Expressionssystem mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Plasmin und Microplasmin spielen eine wichtige Rolle in der Blutgerinnung. So ist bekannt, dass Fibrinnetze aus Fibrinogen entstehen. Zur Vermeidung von lebensbedrohlichen Thromben und zur lokalen Begrenzung der Gerinnsel ist es notwendig, dass Fibrin auch wieder gespalten werden kann. Im Blut ist das dafür notwendige inaktive Enzym Plasminogen vorhanden, das durch bestimmte Proteine aktiviert wird, wobei Plasmin (ChEMBL: ChEMBL1801; Uniprot: P00747) entsteht. Aktives Plasmin besteht aus einer schweren A-

Kette und einer leichten B-Kette und ist eine relativ unspezifisch wirkende, Trypsin-ähnliche Serinprotease mit einem Molekulargewicht von 88 kDa. Das aktive Zentrum aus Serin- und Histidinresten ist in der B-Kette lokalisiert. Das aktive Enzym schneidet auch sich selbst, wobei dann Microplasmin entsteht. Sowohl im Plasmin als auch im Microplasmin sind die beiden Proteinketten über Disulfidbrücken miteinander verbunden [5-7]. Plasmin selbst ist in neutraler Lösung sehr instabil.

Ocriplasmin wird in den Glaskörperraum injiziert und induziert pharmakologisch eine hintere Glaskörperabhebung, insbesondere im Bereich der Makula (Abbildung 1). Dies geschieht durch Spaltung der extrazellulären Matrix, die den Glaskörper an der inneren Grenzmembran der Netzhaut hält. Entscheidend sind dabei proteolytische Effekte auf Kollagen, Fibronectin und Laminin [4, 8-11]. Wie oben graphisch dargestellt (Abbildung 2), ist Ocriplasmin eine rekombinante, verkürzte Form von Plasmin. Im Folgenden werden kurz die wichtigsten pharmakologischen Vorteile aufgeführt, die Ocriplasmin gegenüber Plasmin besitzt [10, 12-14]:

- (1) Ocriplasmin hat etwa ein Viertel der Größe von Plasmin (27,2 kDa gegenüber 88 kDa), was das Eindringen in den Glaskörper und in das epiretinale Gewebe und damit die intendierte Lösung der pathologischen Traktionen erleichtert.
- (2) Die Gewinnung durch rekombinante Techniken gewährleistet die Sterilität des Produktes und eliminiert das Risiko einer mikrobiellen bzw. infektiösen Kontamination, die gelegentlich bei Blutderivaten beobachtet werden.
- (3) Die höhere Stabilität von Ocriplasmin im Vergleich zu Plasmin erleichtert den Transport, die Lagerung und die Anwendung des Arzneimittels bzw. macht diese überhaupt erst möglich.

Es bestehen keine anderen etablierten und insbesondere keine zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung der VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser [11-13].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ocriplasmin ist das erste und bislang einzige Arzneimittel, das für die kurative medikamentöse Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) zugelassen ist, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser [2, 3]. Es sind keine anderen Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Ocriplasmin zugelassen (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|-------------------------------|--------------------------------------|---|
| JETREA wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser (siehe Abschnitt 5.1), bei Erwachsenen angewendet. | Nein | 13.03.2013 | A |
| <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Im Folgenden werden relevante Auszüge aus dem Abschnitte 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p>Auszug aus 5.1 <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u> Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von JETREA zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) wurden in 3 doppelblinden Studien geprüft.</p> <p><u>Studien TG-MV-006 und TG-MV-007</u> [...]</p> <p>Studie TG-MV-014 Die Wirksamkeit von JETREA wurde weiterhin in einer randomisierten, doppelblinden, Sham-kontrollierten, 24-monatigen Studie bei Patienten mit VMT bestätigt, die nach der erstmaligen Zulassung von Jetrea abgeschlossen wurde. Insgesamt 220 Patienten (146 unter JETREA, 74 Sham-Injektion) wurden in diese Studie randomisiert.</p> <p>Der Anteil an Patienten, bei denen sich am Tag 28 die vitreomakulären Adhäsion (VMA) gelöst hatte (primärer Endpunkt), betrug 41,7 % in der JETREA-Gruppe im Vergleich zu 6,2 % in der Sham-Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Dieser Effekt blieb im Verlauf der Zeit erhalten, und die Ablösungsrate der VMA war bei jedem Studienbesuch nach Injektion in der JETREA-Gruppe gleichbleibend größer im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe.</p> <p>Zu Beginn dieser Studie war bei 50/145 (34,5 %) und 26/73 (35,6 %) Patienten in der JETREA-Gruppe bzw. in der Sham- Kontrollgruppe ein FTMH (Full Thickness Macular Hole) vorhanden. Dabei kam es bei 30 % der mit JETREA behandelten und bei 15,4 % der Patienten in der Sham-Kontrollgruppe bis Monat 24 zu einem nicht-operativen Verschluss des FTMH. Bei allen Patienten war dies bis Monat 3 der Fall.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die sich einer Vitrektomie unterzogen, war bei allen Studienbesuchen in der JETREA-Gruppe kleiner als in der Sham-Kontrollgruppe. Im Monat 24 betrug das Verhältnis 48/145 (33,3 %) bzw. 32/73 (43 %). Der häufigste Grund für eine Vitrektomie war ein FTMH (bei 24,8 % der Patienten unter JETREA und bei 23,3 % der Patienten aus der Sham-Kontrollgruppe). Der Anteil der Patienten, die sich wegen einer VMA/VMT einer Vitrektomie unterzogen, betrug 8,3 % in der JETREA-Gruppe im Vergleich zu 19,2 % in der Sham-Kontrollgruppe.</p> <p>Der Anteil an Patienten, der sich ungeachtet einer Vitrektomie im Monat 6 um ≥ 2 oder ≥ 3 Zeilen im BCVA-Test verbessert hatte, war in der JETREA-Gruppe etwas höher (36,2 %, 18,6 %) als in der Sham-Kontrollgruppe (28,6 %, 13,1 %). Im Monat 24 war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 2 Zeilen im BCVA-Test im Vergleich zum Beginn der Studie in der JETREA-Gruppe größer als in der Sham-Kontrollgruppe (50,5 % gegenüber 39,1 %). Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 Zeilen im Vergleich zum Beginn der Studie war nur in der JETREA-Subgruppe, die bei Beginn der Studie kein FTMH aufwies, größer (23,4 % gegenüber 12,8 %). Die Verbesserung im Monat 6 ohne Vitrektomie um ≥ 2 oder ≥ 3</p> | | | |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zeilen im BCVA-Test zeigt ein für JETREA im Vergleich zu den Kontrollen günstigeres Ergebnis (26,8 % bzw. 14,0 % gegenüber 15,62 % bzw. 6,2 %), ebenso im Monat 24 (31,9 % bzw. 16,8 % gegenüber 11,7 % bzw. 4,1 %).

Ein größerer Anteil an Patienten in der JETREA-Gruppe zeigte ungeachtet einer Vitrektomie bei allen Studienbesuchen eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte im VFQ-25- composite score und in den Sub-scale Testergebnissen. Im Monat 24 zeigten 51,4 % der Patienten in der JETREA-Gruppe eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte im VFQ-25-composite score im Vergleich zu 30,1 % in der Kontrollgruppe.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat JETREA von der Verpflichtung frei gestellt, für alle Untergruppen der betreffenden pädiatrischen Population Studienergebnisse für die Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch bei Anwesenheit eines Makulalochs kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, vorzulegen (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Studie TG-MV-009 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Ocriplasmin bei Kindern und Jugendlichen, die für eine Vitrektomie vorgesehen waren. 24 Augen von Kindern im Alter zwischen 0 und 16 Jahren wurde 30 bis 60 Minuten vor der geplanten Vitrektomie einmalig 0,175 mg Ocriplasmin (höhere Menge als die empfohlene Dosis) oder Placebo mittig in den Glaskörper injiziert. Die Hauptgründe für die Vitrektomie waren Netzhautablösung und Frühgeborenenretinopathie. Die Behandlung mit Ocriplasmin zeigte keine Auswirkung auf die Häufigkeit posteriorer Netzhautablösungen, den Grad der Glaskörperverschleimung, die unmittelbare postoperative Wiederanheftungsrate, die Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie oder den Grad der Frühgeborenenretinopathie. Die Ergebnisse der Studie TG-MV-009 zur Sicherheit waren im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von JETREA. Auf Basis dieser Studienergebnisse wird die Anwendung von JETREA als Zusatz bei einer Vitrektomie bei Kindern und Jugendlichen zur leichteren Ablösung und Entfernung des Glaskörpers nicht empfohlen.

Ethnische Herkunft

Die Erfahrungen mit anderen Gruppen als Kaukasiern sind begrenzt.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Jetrea[®] entnommen [2].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 2.1

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der Fachinformation zu Jetrea[®] entnommen [2].

Die Angaben zu PZN sowie Zulassungsnummern wurden mit Daten der EMA und der Lauer-Taxe ermittelt [2, 3] bzw. dem Rote Hand Brief zur geänderten Formulierung von Jetrea[®] entnommen [1].

Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Jetrea[®] entstammen den entsprechenden Fachinformationen und Publikationen aus Fachzeitschriften [4-14].

Abschnitt 2.2

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der Fachinformation zu Jetrea[®] [2].

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ThromboGenics NV. Rote Hand Brief JETREA® (Ocriplasmin) –keine Verdünnung mehr erforderlich vor Injektion der neuen 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung [online]. 8.2018. [Aufgerufen am 08.10.2018]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/rhb/18-08-31-rhb-jetrea-ocriplasmin.pdf;jsessionid=F94B7631FAC9EE3B0FE898B2ACD102FB.1_cid354?_blob=publicationFile&v=2.
2. ThromboGenics Inc. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Jetrea [online]. 6.2018. [Aufgerufen am 08.10.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). Public Assessment Report for Jetrea [online]. 2013. [Aufgerufen am 08.10.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002381/WC500142228.pdf.
4. Gandorfer A, Rohleder M, Sethi C, Eckle D, Welge-Lussen U, Kampik A, et al. Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Feb;45(2):641-7.
5. Heidingsfeld A, Koob V, Krauter N, Kupka J, Rastetter A, Zundorf I, et al. [Microplasmin instead of a scalpel]. *Pharm Unserer Zeit*. 2009;38(4):299-300.
6. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Package for Ocriplasmin Intravitreal Injection, 2.5 mg/mL [online]. 2012. [Aufgerufen am 08.10.2018]. URL: https://static.tijd.be/upload/FDArapport_3573737-1009476.pdf.
7. Wu HL, Shi GY, Wohl RC, Bender ML. Structure and formation of microplasmin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Dec;84(24):8793-5.
8. de Smet MD, Jonckx B, Vanhove M, van Calster J, Stalmans P, Stassen JM. Pharmacokinetics of ocriplasmin in vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Dec 13;53(13):8208-13.
9. Gandorfer A. Objective of pharmacologic vitreolysis. *Dev Ophthalmol*. 2009;44:1-6.
10. Tsui I, Pan CK, Rahimy E, Schwartz SD. Ocriplasmin for vitreoretinal diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:354979.
11. Gandorfer A. Enzymatic vitreous disruption. *Eye (Lond)*. 2008 Oct;22(10):1273-7.
12. Schneider EW, Johnson MW. Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: a review. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1151-65.
13. Lopez-Lopez F, Rodriguez-Blanco M, Gomez-Ulla F, Marticorena J. Enzymatic vitreolysis. *Curr Diabetes Rev*. 2009 Feb;5(1):57-62.
14. Sebag J. Molecular biology of pharmacologic vitreolysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:473-94.