

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ocriplasmin (Jetrea®)

ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH

Modul 2

*Vitreomakuläre Traktion bei Erwachsenen, auch im
Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder
gleich 400 Mikrometer Durchmesser*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ocriplasmin als verkürzte Form des humanen Plasmins	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCVA	<i>Best corrected visual acuity</i> (bestkorrigierte Sehschärfe)
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Desoxyribonukleinsäure, DNS)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERM	Epiretinale Membran
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTMH	<i>Full-thickness macular hole</i> (durchgreifendes Makulaloch)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
kDa	kiloDalton [Einheit der Molekülmasse]
PVD	<i>Posterior Vitreous Detachment</i> (hintere Glaskörperabhebung)
PZN	Pharmazentralnummer
U.S.A.	<i>United States of America</i> (Vereinigte Staaten von Amerika)
VMA	Vitreomakuläre Adhäsion
VMT	Vitreomakuläre Traktion
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ocriplasmin
Markenname:	Jetrea®
ATC-Code:	S01XA22 Vorschlag der WHO (WHO Collaborating Centre for drug statistics methodology, 2013)

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-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

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 eine neuartige, aktive Substanz (European Medicines Agency (EMA), 2013a) und das erste Arzneimittel, das für die kurative medikamentöse Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) zugelassen ist. Gemäß Fachinformation wird Ocriplasmin „zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“. (ThromboGenics Inc., 2013)

Ocriplasmin wird minimal-invasiv mittels einer einmaligen Injektion intravitreal, d. h. direkt 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 Makulalöcher geschlossen werden können. Dadurch werden die durch die morphologische Traktion verursachten klinischen Symptome verbessert oder vollständig beseitigt.

Bei einem physiologischen pH-Wert ist Ocriplasmin hoch proteolytisch und auch autolytisch, was die Dauer der Ocriplasmin-Aktivität begrenzt. (siehe S. 9 Fachinformation (ThromboGenics Inc., 2013)) 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 2-4 Stunden nach der Injektion 9 % der theoretischen Ausgangskonzentration. Nach 7 Tagen lag sie unterhalb der Nachweisgrenze. Wegen der

geringen verabreichten Menge (0,125 mg) werden nach der intravitrealen Injektion keine nachweisbaren Ocriplasmin-Wirkstoff-Spiegel im systemischen Kreislauf erwartet.

Das Produkt ist eine sterile, klare und farblose Lösung ohne Konservierungszusätze. Die Durchstechflasche muss im Gefrierschrank gelagert werden ($-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$). Falls das Produkt während der Lagerung höheren Temperaturen ausgesetzt wurde, sollte die Durchstechflasche verworfen werden. Dies erfordert geeignete Bedingungen für Transport und Lagerung bis zur Verwendung. Die Lösung sollte nach Verdünnung sofort verwendet werden. (ThromboGenics Inc., 2013)

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. (Gandorfer et al., 2004, ThromboGenics Inc., 2013) 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.

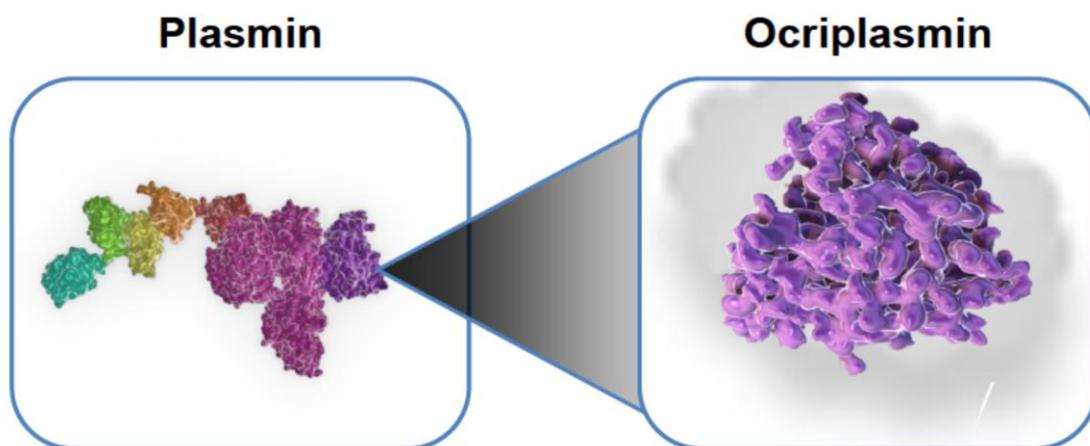


Abbildung 1: Ocriplasmin als verkürzte Form des humanen Plasmins
(ThromboGenics Inc., 2012)

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. (Heidingsfeld et al., 2009, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, 2012, Wu et al., 1987) Plasmin selbst ist in neutraler Lösung sehr instabil.

Ocriplasmin besteht aus zwei Polypeptidketten, die 19 respektive 230 Aminosäuren enthalten, die mittels zweier Disulfidbrücken verbunden sind. Zusätzlich sind vier weitere Disulfidbrücken vorhanden. Ocriplasmin enthält keine O- oder N-Glykolisations-Residuen oder andere post-translationale Modifikationen. Ocriplasmin enthält den aktiven Anteil des Plasminenzym.

Ocriplasmin wird in den Glaskörperraum injiziert und induziert pharmakologisch eine hintere Glaskörperabhebung, insbesondere im Bereich der Makula. 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. (de Smet et al., 2012, Gandorfer, 2009, Tsui et al., 2012, Gandorfer, 2008, Gandorfer et al., 2004) Wie oben dargestellt (Abbildung 1), ist Ocriplasmin eine rekombinante, verkürzte Form von Plasmin. Im Folgenden werden kurz die wichtigsten pharmakologischen Vorteile aufgeführt, die Ocriplasmin gegenüber Plasmin besitzt:

(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.

(Tsui et al., 2012, Schneider und Johnson, 2011, Lopez-Lopez et al., 2009, Sebag, 2005)

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. (Gandorfer, 2008, Lopez-Lopez et al., 2009, Schneider und Johnson, 2011)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 eine neuartige, aktive Substanz (European Medicines Agency (EMA), 2013a) und das erste Arzneimittel für die kurative medikamentöse Behandlung der symptomatischen VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser. (ThromboGenics Inc., 2013) Es sind keine anderen Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Ocriplasmin zugelassen. (Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA), 2013)

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 Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
JETREA wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer	13.03.2013	A
VMT = vitreomakuläre Traktion a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten bzw. dem einen zugelassenen Anwendungsgebiet, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der Fachinformation

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(ThromboGenics Inc., 2013) bzw. dem öffentlichen Europäischen Bewertungsbericht (EPAR). (European Medicines Agency (EMA), 2013b)

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.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
U.S.A.	JETREA ist ein proteolytisches Enzym indiziert zur Behandlung symptomatischer vitreomakulärer Adhäsion („JETREA is a proteolytic enzyme indicated for the treatment of symptomatic vitreomacular adhesion.“)	17.10.2012	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Erstmals wurde Ocriplasmin am 17.10.2012 durch die Food and Drug Administration (FDA) für die U.S.A. mit dem Anwendungsgebiet „Treatment of symptomatic vitreomacular adhesion“ zugelassen (Food and Drug Administration (FDA), 2012).

Der Stand des internationalen Zulassungsstatus ist vom 19.03.2013.

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. (ThromboGenics Inc., 2013)

Die Angaben zu PZN sowie Zulassungsnummern wurden mit Daten der EMA und der Lauer-Taxe ermittelt.

Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Jetrea[®] entstammen den entsprechenden Fachinformationen und Publikationen aus Fachzeitschriften. (de Smet et al., 2012, Gandorfer, 2008, Gandorfer, 2009, Gandorfer et al., 2004, Lopez-Lopez et al., 2009, Schneider und Johnson, 2011, Sebag, 2005, Tsui et al., 2012, Wu et al., 1987, Heidingsfeld et al., 2009, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, 2012)

Abschnitt 2.2

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der Fachinformation zu Jetrea[®]. (ThromboGenics Inc., 2013)

Der Stand des internationalen Zulassungsstatus ist vom 19.03.2013 und beruht dem regulatorischen Informationsstand von ThromboGenics / Alcon.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] DE SMET, M. D., JONCKX, B., VANHOVE, M., VAN CALSTER, J., STALMANS, P. & STASSEN, J. M. 2012. Pharmacokinetics of ocriplasmin in vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53, 8208-13.
- [2] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013a. Opinion of the committee for medicinal products for human use on the granting of a marketing authorisation for Jetrea. *Procedure No. EMEA/H/C/002381/0000*.
- [3] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013b. Public Assessment Report for Jetrea. *Procedure No. EMEA/H/C/002381/0000*.
- [4] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2012. *Jetrea. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION* [Online]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> [Link verifiziert 21.01.2013].
- [5] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. 2012. *Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Package for Ocriplasmin Intravitreal Injection, 2.5 mg/mL* [Online]. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/dermatologicandophthalmicdrugsadvisorycommittee/ucm313090.pdf> [Link verifiziert 02.04.2013].
- [6] GANDORFER, A. 2008. Enzymatic vitreous disruption. *Eye (Lond)*, 22, 1273-7.
- [7] GANDORFER, A. 2009. Objective of pharmacologic vitreolysis. *Dev Ophthalmol*, 44, 1-6.
- [8] GANDORFER, A., ROHLEDER, M., SETHI, C., ECKLE, D., WELGE-LUSSEN, U., KAMPIK, A., LUTHER, P. & CHARTERIS, D. 2004. Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45, 641-7.
- [9] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (GBA) 2013. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-064.
- [10] HEIDINGSFELD, A., KOOB, V., KRAUTER, N., KUPKA, J., RASTETTER, A., ZUNDORF, I. & DINGERMANN, T. 2009. [Microplasmin instead of a scalpel]. *Pharm Unserer Zeit*, 38, 299-300.
- [11] LOPEZ-LOPEZ, F., RODRIGUEZ-BLANCO, M., GOMEZ-ULLA, F. & MARTICORENA, J. 2009. Enzymatic vitreolysis. *Curr Diabetes Rev*, 5, 57-62.
- [12] SCHNEIDER, E. W. & JOHNSON, M. W. 2011. Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: a review. *Clin Ophthalmol*, 5, 1151-65.
- [13] SEBAG, J. 2005. Molecular biology of pharmacologic vitreolysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 103, 473-94.
- [14] THROMBOGENICS INC. 2012. *DERMATOLOGIC AND OPHTHALMIC DRUGS ADVISORY COMMITTEE - OCRIPLASMIN (JETREA™) BRIEFING DOCUMENT* [Online]. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM313091.pdf> [Link verifiziert 12.11.2012].

- [15] THROMBOGENICS INC. 2013. Fachinformation Jetrea. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf [Link verifiziert 26.04.2013]
- [16] TSUI, I., PAN, C. K., RAHIMY, E. & SCHWARTZ, S. D. 2012. Ocriplasmin for vitreoretinal diseases. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 354979.
- [17] WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY 2013. ATC code for ocriplasmin [Letter]. *Ref 13/66-2/EPLI/HAST*.
- [18] WU, H. L., SHI, G. Y., WOHL, R. C. & BENDER, M. L. 1987. Structure and formation of microplasmin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84, 8793-5.